ISSN 1850-1044
© 2015 Silver Horse

ARTICULO DE REVISIÓN

Electrofisiología, mecanismos moleculares y '-ómicas' de la fibrilación atrial Bases para una medicina personalizada

Christopher A. Febres-Aldana[1], Ruth Fernández-Ruiz[1], Anthony J. Febres-Aldana[2], Antonio D'Alessandro Martínez[3]

Resumen

La fibrilación atrial (FA) es una arritmia muy frecuente, con una prevalencia que aumenta con el envejecimiento. Su perpetuación es un factor determinante en la aparición de eventos cardiovasculares, generando un mayor número de complicaciones y mortalidad. Diversas condiciones contribuyen a cambios progresivos de la electrofisiología atrial, incluyendo tres componentes: eléctricos (canales iónicos y homeostasis de Ca^{2+}), estructurales (hipertrofia/fibrosis tisular) y uniones Gap. Éstos pueden favorecer la aparición de factores desencadenantes, así como la formación de sustratos que favorecen su perpetuación; además, condicionan un incremento en la actividad ectópica espontánea y generación de reentradas. Actualmente, estudios genómicos han identificado regiones de susceptibilidad para FA, y estudios de clivaje familiar (*screening*) han descubierto formas monogénicas, así como mutaciones aberrantes. En esta revisión, se explora en profundidad los mecanismos moleculares de la FA, integrando diversos aspectos clínico-epidemiológicos, su genómica y electrofisiopatología. Destacando, como enfermedades cardíacas, factores extracardíacos y una regulación génica anormal conducen a la arritmia. Concluyéndose con una discusión sobre las implicaciones terapéuticas que podrían conducir a un tratamiento personalizado en el siglo XXI.

Insuf Card 2015; 10 (4): 169-202

Palabras clave: Fibrilación atrial - Electrofisiología cardíaca - Polimorfismo genético - Terapia antiarrítmica - Medicina personalizada

Summary

Electrophysiology, molecular mechanisms and '-omics' of the atrial fibrillation Basis for personalized medicine

Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia, with a prevalence increases with aging. Its perpetuation is a determining factor in the occurrence of cardiovascular events, generating a great number of complications and mortality. Several conditions contribute to progressive changes of atrium electrophysiology, including three components: electrical (ion channels function, Ca^{2+} homeostasis), structural (hypertrophy and tissue fibrosis) and gap junctions. These may trigger events that initiate the arrhythmia, promote its perpetuation; also they determine an increase in spontaneous ectopic activity and generation of reentry. Recently, numerous genomic studies have identified hotspots with increased susceptibility to AF, and linkage analyses have uncovered unique monogenic and deleterious mutations. This review deeply focuses on the molecular mechanisms of AF; exploring the relationship between clinical-epidemiological,

[1] Médico. Residente de Medicina Interna. Hospital de Clínicas de Caracas. Cátedra de Fisiología. Escuela de Medicina "Luís Razetti". Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV). Caracas. Venezuela.
[2] Médico. Asistente de Investigación. Laboratorio de Fisiología Molecular. Instituto de Medicina Experimental. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV). Caracas. Venezuela.
[3] Físico. Profesor titular y Jefe del Departamento de Ciencias Fisiológicas. Instituto de Medicina Experimental. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV).
Cátedra de Fisiología. Escuela de Medicina "Luís Razetti". Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela (UCV). Caracas. Venezuela.
Departamento de Procesos Biológicos y Bioquímicos. Sección de Biofísica y Bioingeniería. Universidad Simón Bolívar. Caracas. Venezuela.

Correspondencia: Dr. Christopher A. Febres-Aldana.
Los Chaguaramos 1033. Cátedra de Fisiología Normal, Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela (U.C.V).
Email: chrisceo.gene@gmail.com

Recibido: 25/08/2015
Aceptado: 09/10/2015

genomics and electropathophysiology aspects. Relevantly, how cardiac states, extracardiac factors, and abnormal gene expression result in this arrhythmia. We conclude with a discussion of the potential therapeutic repercussions that might lead to personalized treatment in the XXI century.

Keywords: Atrial fibrillation - Cardiac electrophysiology - Genetic polymorphisms - Antiarrhythmic therapy - Personalized medicine

Resumo

Eletrofisiologia, mecanismos moleculares e '-ómicas' da fibrilação atrial Bases para uma medicina personalizada

A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia terra comum, com uma prevalência aumenta com a idade. Sua perpetuação é um fator determinante para a ocorrência de eventos cardiovasculares, gerando um grande número de complicações e mortalidade. Várias condições contribuem para mudanças progressistas na eletrofisiologia atrial, incluindo três componentes: elétrico (canais iônicos e homeostase do Ca^{2+}), estruturais (hipertrofia/fibrose tecidual) e junções gap. Estes podem promover o desenvolvimento de gatilhos, e a formação de substratos que favorecem sua perpetuação; também determinam um aumento na atividade ectópica espontânea e geração de reentrada. Atualmente, estudos genômicos têm identificado regiões de suscetibilidade à FA, e estudos de clivagem familiar (screening) têm encontrado formas monogênicas e mutações aberrantes. Nesta revisão vamos explorar em profundidade os mecanismos moleculares da FA, integrando vários aspectos clínico-epidemiológicos, genômicos e eletrofisiopatológico. Destacando tais como doença cardíaca, fatores extracardíacos e alterações na expressão de genes levando a arritmia. Concluindo com uma discussão sobre as implicações terapêuticas que poderiam levar a um tratamento personalizado no século XXI.

Palavras-chave: Fibrilação atrial - Eletrofisiologia cardíaca - Polimorfismo genético - Terapia antiarrítmica - Medicina personalizada

Abreviaturas
I_f: corriente "funny"
I_{ns-st}: corriente catiónica no selectiva
I_{KACh}: corriente rectificadora de entrada activada por acetilcolina
I_{Ks}: corriente rectificadora tardía
I_{K-ATP}: corriente de potasio sensible a ATP
I_{CaL}: corriente de Ca^{2+} dependiente de canales tipo-L
I_{C1}: corriente rectificadora de entrada
I_{KCa}: corriente de potasio activada por Ca^{2+}
I_{Kur}: corriente rectificadora retardada ultrarrápida
I_{Kr}: corriente rectificadora retardada rápida
I_{Na}: corriente de Na^+
I_{to}: corriente transitoria de salida
ACh: acetilcolina
AV: atrioventricular o aurículo-ventricular
CI: cardiopatía isquémica
CaMK-II: quinasa dependiente de calmodulina
DER: dispersión espacial de la repolarización
DPA: duración del potencial de acción
ECE: eco contraste espontáneo
ECG: electrocardiograma
EAFCs: electrogramas atriales fraccionados complejos
EVC: enfermedad vásculo-cerebral o cerebrovascular
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FC: frecuencia cardíaca
FT: frecuencia de la taquicardia
FA: fibrilación atrial o auricular
GWAS: *genome- wide association study*
HR: hazard ratio
HIC: hemorragias intracraneales
HTA: hipertensión arterial
IMC: índice de masa corporal
IC: insuficiencia cardíaca
LO: longitud de onda
LT: longitud del trayecto
miARN: microARN
OR: odds ratio
PR: período refractario
PG: plexo ganglionar
PCR: proteína C reactiva
PNA: péptido natriurético atrial
PNB: péptido natriurético tipo B
PNPIII: péptido-N- procolágeno tipo III
ROS: especies reactivas del oxígeno
RyRs: receptores de rianodina
SA: sinoatrial o sinoauricular
SNPs: *single- nucleotide polymorphisms*
cTnI: troponina I cardíaca
VC: velocidad de conducción
VPs: venas pulmonares

Introducción

La fibrilación atrial (FA) o auricular es una taquiarritmia supraventricular que se caracteriza por una activación rápida e irregular del atrio o aurícula con el consecuente deterioro de su función mecánica. Es el trastorno crónico del ritmo cardíaco más común, con una prevalencia que incrementa con la edad. La FA está frecuentemente asociada con enfermedades estructurales del corazón, incluyendo enfermedad coronaria, pericarditis, enfermedades valvulares, cardiopatías congénitas, insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad cardíaca por tirotoxicidad e hipertensión arterial (HTA)[1-3]. Sin embargo, en muchos casos no se ha logrado detectar enfermedad estructural u otras evidencias de enfermedad sistémica, una condición conocida como "*FA aislada*"[4].

La principal causa de morbilidad y mortalidad de la FA son los eventos vásculo-cerebrales (EVC) de carácter embólico. La actividad eléctrica atrial asincrónica conduce al deterioro de su función mecánica, favoreciendo el estasis sanguíneo, lo cual a su vez promueve la formación de coágulos; por consiguiente el tromboembolismo sistémico[5]. El riesgo de estas complicaciones disminuye con el uso de anticoagulantes; sin embargo, el uso de éstos incrementa el riesgo de hemorragias[6-8]. Tradicionalmente, la FA ha sido tratada con drogas antiarrítmicas, no obstante los efectos proarritmogénicos concomitantes pueden degenerar en reentradas ventriculares[9]. Esto ha impulsado el uso de terapias alternativas más efectivas, como la terapia de ablación, uso de dispositivos implantables, y procedimientos quirúrgicos[10-13]. De igual forma, en los últimos 10 años con el surgimiento de nuevas técnicas genómicas,

desde el punto de vista epidemiológico se han obtenido datos acerca de polimorfismos asociados a susceptibilidad de enfermedad, y desde el punto de vista fisiopatológico se han comprendido los mecanismos moleculares que sustentan los cambios electrofisiológicos atriales. En esta revisión, se muestra como la genética y los diversos mecanismos fisiopatológicos asociados a la arritmogénesis y trombogénesis de la FA pueden guiar la terapéutica para una medicina personalizada.

Clasificación

La clasificación de la FA está basada en su patrón electrocardiográfico, etiología, hallazgos electrofisiológicos y características clínicas. El esquema de clasificación recomendado sigue los patrones temporales del ritmo y representa un consenso entre simplicidad y relevancia clínica[14] y será tomado en cuenta dado que representa una visión simplificada de su evolución natural.

La detección de la FA de primera aparición involucra la documentación de un primer episodio por un médico entrenado[1-3]. Después de dos o más episodios, la FA es considerada recurrente. Si la arritmia culmina espontáneamente es designada paroxística, y cuando se mantiene por más de 7 días es llamada persistente. La necesidad de terminación con terapia farmacológica o cardioversión eléctrica no altera la designación. Sin embargo, un episodio que es detectado por primera vez podría ser tanto paroxístico como persistente. La categoría de FA persistente incluye, además, casos que persisten por mucho tiempo (por ejemplo, mayor a 1 año), denominada como permanente, en la cual la cardioversión ha fallado o ha sido inefectiva. Cada una de estas categorías no son mutuamente excluyentes. Un paciente puede tener algunos episodios de FA paroxística y, ocasionalmente, FA persistente. El término FA no valvular se refiere a casos sin evidencias de enfermedad reumática de válvula mitral, prótesis o reparación valvular[1-3]. Por otra parte, el término FA aislada es aplicado para individuos menores de 60 años de edad sin evidencias clínicas y ecocardiográficas de enfermedad cardiopulmonar, incluyendo HTA; estos pacientes tienen un pronóstico favorable respecto a los eventos tromboembólicos. No obstante, la ausencia de patología cardíaca se ha puesto en duda con un trabajo que determinó una alta prevalencia de insuficiencia mitral moderada no reconocida clínicamente en FA aislada (66% en comparación a un 6% de los pacientes con ritmo sinusal)[15]. Pero no queda claro si la insuficiencia mitral actúa como un factor etiológico al generar hipertensión atrial izquierda, o es una consecuencia funcional de la arritmia.

Historia natural

Los estudios de monitoreo sistemático indican que una porción substancial de los episodios de FA son asintomáticos (~40%)[16]. Usualmente, estos episodios son autolimitados, no tienen repercusiones hemodinámicas y ocurren a pesar de una terapia antiarrítmica óptima. Al pasar el tiempo, típicamente décadas, los episodios se tornan más prolongados, y eventualmente se desarrollan las formas sostenidas. Esta conducta progresiva de la arritmia ha sido demostrada en trabajos observacionales[17,18]. Sin embargo, se pueden presentar otros cursos de FA, incluyendo episodios frecuentes de FA paroxística que nunca progresan a formas persistentes. En el estudio CARAF ("*Canadian Registry of Atrial Fibrillation*") se demuestra su naturaleza progresiva, con una probabilidad de recurrencia a los 5 años del 63,2%, lo cual refleja progresión de la enfermedad cardíaca estructural concomitante, incluyendo estenosis aórtica, insuficiencia mitral y crecimiento de atrio izquierdo, y como se verá en otros apartados, es parcialmente generada por la presencia de la arritmia *per se*. Asimismo, la perpetuación de la FA en pacientes con enfermedad estructural es más rápida que en FA aislada[18].

Consideraciones epidemiológicas y etiológicas

Incidencia y prevalencia

La FA es un trastorno del ritmo cardíaco muy común, siendo responsable de buena parte de la morbilidad y mortalidad de la población general. Su prevalencia ha alcanzado proporciones epidémicas, duplicándose en cada década. Los estudios Framingham y Salud Cardiovascular indican que la incidencia por cada 1000 persona menores de 64 años es de 3,1 en hombres y 1,9 en mujeres, alcanzando 19,2 por cada 1000 entre los 65 y 74 años, y tan alta como 31,4 a 38 entre persona octogenarias[19,20]. La prevalencia estimada en la población general es de 0,4-1%, siendo poco común en menores de 60 años, y alcanza un 10% en la población de 80 años de edad[21]. Las razones de predominancia en hombres se desconoce, pero el incremento con la edad involucra enfermedades cardíacas concomitantes, incluyendo la pérdida gradual de fibras nodales e incremento del tejido fibroso en el nodo sinoatrial o sinoauricular (SA), disminución de la complacencia ventricular debido a fibrosis miocárdica que conduce a un incremento de la presión y dilatación atrial, e infiltración senil extensa de amiloide. Por otra parte, la FA parece ser más común en personas de raza caucásica y ascendencia europea que en afroamericanos, incluso después de ajustes por comorbilidades asociadas[19].

Factores de riesgo cardiovascular

El estudio ARIC ("*Atherosclerosis Risk in Communities*") indica que el 56,5% de la FA de nueva aparición puede ser atribuida a factores de riesgo cardiovasculares comunes incluyendo HTA, obesidad, diabetes mellitus, y hábito tabáquico[22]. En un trabajo de cohorte, derivado del estudio Framingham, se desarrolló un sistema de puntos que fue predictor de riesgo de FA tomando en cuenta la edad, índice de masa corporal (IMC), presión arterial

sistólica, tratamiento de HTA, intervalo PR, presencia de soplo cardíaco significativo e IC[23]. Los factores de riesgos cardiovasculares convencionales son predictores significativos e independientes. Debido a su mayor prevalencia, la HTA es responsable de más casos de FA (14%) que cualquier otro factor de riesgo[20]. La presión de pulso se asoció mejor con un incremento del riesgo de FA (HR[Hazard Ratio]=1,26 por cada incremento de 20 mm Hg), incluso después de hacer ajustes relativos a la edad, sexo, IMC, hábito tabáquico, enfermedad valvular, diabetes, hipertrofia ventricular determinada en el electrocardiograma (ECG), cambios de la presión arterial media e IC. La presión sistólica también se relacionó bien con la aparición de FA (HR=1,14 por cada incremento de 20 mm Hg)[24].

El hábito tabáquico es un factor de riesgo importante en mujeres, siendo ajustado sólo por edad, pero no es relevante si se ajusta por otros factores de riesgo. Ni la obesidad o la ingesta de alcohol parecen estar asociados de forma independiente con riesgo a corto plazo de FA en ambos sexos. Sin embargo, si la ingesta de alcohol se refiere a grandes cantidades, el riesgo de FA es mayor[25]. Además, las relaciones entre los factores de riesgo como obesidad, diabetes y síndrome metabólico sugieren un papel relevante de los estados de resistencia a la insulina. Un análisis prospectivo de pacientes sin enfermedad cardíaca significativa comparó sujetos con y sin síndrome metabólico, encontrando que la FA paroxística ocurrió en el 9% de los pacientes con el síndrome y sólo en el 4% de los pacientes sin el trastorno metabólico. El análisis multivariable indicó que el síndrome metabólico fue un factor de riesgo independiente del diámetro atrial o la edad (OR [Odds Ratio]=2,8). Entre los componentes del síndrome metabólico, el IMC fue el mejor asociado con la aparición de FA (OR=3,0)[26]. La obesidad también constituye un factor importante a largo plazo para la FA de primera aparición[19]. La dislipidemia es otro factor de riesgo, aunque los reportes demuestran relaciones controversiales entre perfiles lipídicos, de los cuales unos muestran una relación inversa entre el colesterol total y FA, sin relación significativa entre los niveles de lipoproteína A y FA, y relaciones contrastantes entre los niveles de triacilglicéridos y FA[27,28]. Las relaciones entre los perfiles lipídicos y FA ha conducido a la paradoja del colesterol, donde niveles bajos de HDL-C y niveles bajos de LDL-C así como de colesterol total se relacionan en forma positiva con un mayor riesgo de FA[27,29].

FA en enfermedades cardíacas

Las enfermedades cardíacas, incluyendo cardiopatía isquémica (CI), IC y enfermedad valvular, incrementan la presencia de FA, aun cuando se realizan los ajustes por factores de riesgo cardiovasculares convencionales. Los predictores ecocardiográficos de FA incluyen: incremento del diámetro atrial izquierdo (↑39% de riesgo por cada 5 mm), acortamiento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (↑34% de riesgo por cada 5% de ↓ de FEVI), engrosamiento de la pared ventricular izquierda (↑28% de riesgo por cada 4 mm), y calcificación mitral anular[19]. Aproximadamente, el 20% de los hombres y el 30% de las mujeres con FA tienen enfermedad cardíaca valvular, alrededor de un cuarto de los pacientes tienen IC, el 26% de los hombres y el 13% de las mujeres han tenido infartos de miocardio. Realizando los ajustes por otras condiciones, la IC se asocia con un riesgo de 4,5 (hombres) y 5,9 (mujeres) veces mayor de padecer FA, mientras que en enfermedad cardíaca valvular es 1,8 (hombres) y 3,4 (mujeres) veces. La relación de la secuencia de aparición de FA e IC tiene implicaciones pronósticas, donde los pacientes que desarrollan primero la arritmia y luego la falla cardíaca tienen mejor pronóstico que los pacientes que debutan primero con IC. Además, los pacientes que desarrollaban FA primero menos probablemente padecían enfermedad coronaria y tenían mejor fracción de eyección[30]. Por otra parte, el infarto de miocardio es un factor de riesgo principalmente en hombres[20]. El efecto de la calcificación mitral anular parece deberse en parte a un alargamiento del atrio izquierdo, constituyendo un factor de riesgo menor.

Factores de riesgo no convencionales

Los factores de riesgo no convencionales, tanto modificables como no modificables, para FA han sido evidenciados en los últimos 15 años. Éstos incluyen reducción de la complacencia vascular, aterosclerosis, marcadores inflamatorios, tendencias trombóticas, apnea del sueño, disfunción diastólica, péptidos natriuréticos, y variación genética, un aspecto que será abordado en otro apartado. Una contribución inflamatoria al desarrollo de FA es argumentada por su aparición después de la cirugía cardíaca (25-40%), además de su asociación con pericarditis y miocarditis. El curso temporal de FA después de una cirugía cardíaca va en paralelo a la activación del sistema de complemento y a la liberación de citocinas proinflamatorias[31]. La proteína C reactiva, un marcador de inflamación, predice la aparición de eventos adversos ligados a FA. Por otra parte, niveles elevados del péptido natriurético tipo B (PNB) y de su precursor pro-PNB se han relacionado con un incremento de riesgo de FA y otras condiciones cardiovasculares[32]. El PNB ha sido empleado clásicamente como un marcador de la tensión y estrés de la pared ventricular, por lo que aún no se ha establecido si es un factor independiente de otras condiciones que incrementan las presiones ventriculares, como la HTA. La tasa de recurrencia de FA después de cardioversión es mayor en pacientes con apnea obstructiva del sueño no tratada. Los mecanismos incluyen hipoxia, hipercapnia, desbalance autonómico, incremento del estrés trasmural e incremento de las presiones de llenado del ventrículo derecho[33].

Adicionalmente, el hipertiroidismo es una condición que predispone a la FA. La prevalencia de FA en pacientes hipertiroideos al momento de su diagnóstico varía entre un 2 a un 30%[34]. Cerca del 10 al 15% de los pacientes que tienen hipertiroidismo han tenido un evento arterial

embólico. Además, el hipertiroidismo subclínico ha sido identificado como un factor de riesgo, donde niveles de TSH <0,1mU/L tienen 3 veces más riesgo de desarrollar FA en la siguiente década, aun cuando se ajusten los demás factores de riesgo.

Pronóstico y riesgo de eventos tromboembólicos

El diagnóstico de FA está asociado con un mayor riesgo de EVC, y otras causas de mortalidad, particularmente en la mujer[35]. El estudio Framingham indica que la FA y la IC tienen impactos negativos entre ellas. La menor supervivencia es parcialmente atribuible a la vulnerabilidad de los pacientes longevos a desarrollar IC, mientras que la aparición de FA en pacientes con IC incrementa su mortalidad[36].

El riesgo de EVC en FA puede ser tan bajo como 1,5% a la edad de 50-59 años hasta 23,5% entre los 80-89 años[19]. La FA constituye un factor de riesgo independiente para EVC transitoria, además una EVC puede precipitar la aparición de la arritmia debido a las consecuencias hemodinámicas y autonómicas. Cerca de la mitad de los pacientes ancianos tienen HTA como un factor de riesgo concomitante. La fuerte asociación entre FA, HTA y EVC, depende en gran parte de la disminución de la complacencia aórtica, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, y dilatación del atrio izquierdo, todos promotores de la estasis sanguínea y la consecuente formación de trombos. La FA justifica aproximadamente el 45% de todas las EVC de carácter embólicos[21]. Aunque la EVC isquémica es generalmente atribuida a un embolismo de un trombo procedente del atrio izquierdo, el 25% de las EVC en pacientes con FA pueden ser resultado de enfermedad vásculo-cerebral intrínseca, otras fuentes cardíacas embólicas, y patología aterosclerótica de la aorta proximal y de las arterias carótidas.

Durante episodios de FA, la circulación sanguínea se torna turbulenta y mucho más lenta en los atrios, especialmente en la orejuela izquierda. En relación a la trombogénesis en este contexto, se ha planteado la discusión si la turbulencia y la estasis sanguínea pueden explicar el fenómeno completo. Sin embargo, actualmente existen pruebas que indican que la formación de trombos en la FA es consecuencia de diferentes variables (ver más adelante). Además, algunos pacientes (1,1-1,7% al año) sufren alguna forma de embolia sistémica pese al uso de un tratamiento anticoagulante[37]. Varios estudios indican un vínculo entre trombogénesis e inflamación. En pacientes con FA no reumática sometidos a ecocardiografía transesofágica, se observó que el aumento de la PCR en sangre estaba relacionado con la presencia de trombos en el atrio izquierdo[38]. Las EVC también parecen estar influidas por inflamación, según un estudio prospectivo de 7.901 pacientes[39]. En otro estudio de 880 pacientes con FA que recibieron tratamiento con aspirina (325 mg/día, sola o en combinación con warfarina) reveló que la PCR aumentaba proporcionalmente el riesgo de EVC[40]. En FA no valvular, la concentración de PCR estaba relacionada significativamente con la aparición de trombosis, pero no con la velocidad de flujo de la orejuela del atrio izquierdo, lo cual indica que la inflamación puede ser un factor patogénico independiente[41]. Esta idea está respaldada por la observación de que el factor tisular se encuentra sobrexpresado en el endocardio de estos pacientes[42].

Una práctica clínica muy común es la determinación del riesgo de EVC en FA no valvular mediante un sistema de puntos, con la finalidad de guiar la terapia antitrombótica[6]. Los sistemas de puntos, como el de Framingham o CHA_2DS_2- VASc (acrónimo de: *Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes Mellitus, previous Stroke/ transient ischaemic attack, Vascular Disease, Age 65-74 años, Sex category*), permiten establecer el riesgo de EVC acumulado por años según la presencia de otros factores de riesgo. El CHA_2DS_2- VASc es más preciso en la predicción de EVC en pacientes categorizados como de bajo riesgo y riesgo intermedio que el sistema de puntos antecesor $CHADS_2$. La evaluación del riesgo tromboembólico en FA es independiente del subtipo, ya sea paroxística o permanente.

FA inducida por drogas

La FA puede ocurrir como una complicación rara de algunos medicamentos usados comúnmente en el diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares (ej., dobutamina, adenosina) y no cardiovasculares (quimioterapia) (Tabla 1). Esto puede resultar de múltiples mecanismos, incluyendo un efecto directo sobre las propiedades electrofisiológicas atriales, daño directo sobre el miocardio, cambios en el tono autonómico cardíaco, alteraciones de electrólitos, isquemia cardíaca, liberación de citocinas proinflamatorias, incremento del estrés oxidativo, y otras veces de origen desconocido. Su incidencia es baja, aunque subestimada dado que en la mayoría de los casos la FA es de tipo paroxística. El inicio es muy variable, siendo de segundos a minutos después de la administración endovenosa de adenosina, algunos días con agentes quimioterapéuticos, y meses en la FA inducida por amiodarona asociada a tirotoxicosis. El diagnóstico requiere de la exclusión de otros factores de riesgo cardiovasculares y puede estar en asociación con factores genéticos predisponentes[43].

Fisiopatología

La arritmogénesis en FA debe ser conceptualizada mediante los siguientes aspectos:

1. *Elementos desencadenantes*: son iniciadores e involucran una electrofisiología atrial que es proarrítmica, siendo determinada una combinación entre factores genéticos y exposición a los factores de riesgo.
2. *Substratos o elementos de mantenimiento*: incluyen aquellos factores que promueven la perpetuación de la arritmia mediante remodelado estructural y/o funcional del atrio.

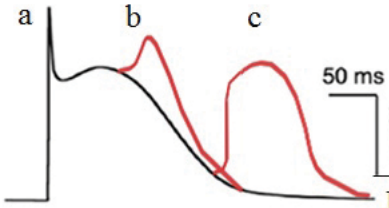
Tabla 1. Mecanismos involucrados en la FA inducida por drogas

Medicamentos y otras drogas	***Mecanismo de acción***
Efectos electrofisiológicos atriales directos:	
Adenosina, digoxina, doxorubicina, dopamina, marihuana, nicotina, simpaticomiméticos, sumatriptán, teofilina.	-Incremento en la automaticidad atrial
Bisfosfonatos, bupivacaina, digoxina, flecainida, gemcitabin, paclitaxel.	-Enlentecimiento de la conducción intra-atrial
Adenosina, arbutamina, digoxina, dobutamina, dopamina, dopexamina, flosequinan, hexoprenalina, marihuana, milrinona, nicotina, fisostigmina, sildenafil, terbutalina, vardenafil, xantinas.	-Acortamiento de la DPA/PRE
Cambios en el tono autonómico:	
Acetilcolina, adenosina, apomorfina, digoxina, marihuana.	-Incremento en el tono vagal
Esteroides anabolizantes androgénicos, adenosina, arbutamina, atropina, dobutamina, dopamina, dopexamina, flosequinan, hexoprenalina, marihuana, milrinona, nicotina, sildenafil, terbutalina, vardenafil.	-Incremento en el tono simpático
Isquemia miocárdica:	
Acetilcolina, alemtuzumab, agentes alquilantes, bevacizumab, antimetabolitos, docetaxel, 5-FU, IL-2, marihuana, ondansetrón, paclitaxel, sorafenib, sumatriptán, sunitinib	-Vasoconstricción/ Trombosis coronaria
Daño directo al miocardio:	
Esteroides anabolizantes androgénicos, antraciclinas, bisfosfonatos, agentes alquilantes, gemcitabin, nicotina, sutinib	-Hipertrofia/Fibrosis cardíaca
Antraciclinas, agentes alquilantes, capecitabin, docetaxel, 5-FU, mitomicina, nicotina, paclitaxel, sorafenib, sunitinib, trastuzumab.	-Insuficiencia cardíaca
Alemtuzumab, antraciclinas, bisfosfonatos, dopamina, dobutamina, etanercept, milrinona.	- Anormalidades en la homeostasis del calcio
Alemtuzumab, agentes alquilantes, 5-FU, ciclofosfamida, IL-2.	- Miocarditis, pericarditis
Otros mecanismos:	
Alemtuzumab, agentes alquilantes, antraciclinas, antimetabolitos, bisfosfonatos, docetaxel fluoresceína, 5-FU, gemcitabin, rituximab, paclitaxel	-Liberación de citoquinas proinflamatorias
Agentes alquilantes, antraciclinas, antimetabolitos, mitomicina	-Incremento en el estrés oxidativo
Apomorfina, diltiazem, docetaxel, 5-FU, IL-2, levosimendan, paclitaxel, sildenafil, vardenafil, vasodilatadores, verapamilo	-Hipotensión
Amsacrina, bisfosfonatos, cisplatino, glucocorticoides, melfalán, tiazidas	-Trastornos electrolíticos

Conceptos electrofisiológicos I: el atrio normal

La frecuencia cardíaca (FC) es ajustada finamente a las necesidades metabólicas por medio del marcapasos cardíaco, el nodo SA, manteniendo una FC alrededor de 80 lpm y puede disparar hasta 180-200 lpm durante el ejercicio. Durante la FA, los miocitos atriales pueden descargar a una frecuencia de 400-600 veces por minuto[44]. En ese caso, si cada impulso fuera conducido a los ventrículos se produciría una contracción cardíaca inefectiva y muerte rápida. Esto es prevenido por la función de filtrado del nodo atrioventricular (AV), la cual tiende a limitar su capacidad de transmitir el impulso cardíaco hacia los ventrículos. La frecuencia ventricular durante FA es típicamente de 150 pulsos por minuto en la ausencia de terapia farmacológica o disfunción del nodo AV.

El potencial de acción atrial es triangular con una fase de repolarización gradual (Figura 1). En algunos miocitos atriales se puede observar una fase de meseta poco pronunciada. Las principales corrientes despolarizantes incluyen la corriente de Na^+ (I_{Na}) cuyos componentes son rápidamente activados e inactivados en secuencia, y la corriente de Ca^{2+} dependiente de canales tipo-L (I_{CaL}) con una cinética lenta. Las principales diferencias entre el potencial de acción atrial y el de origen ventricular radican en la densidad y cinética de las corrientes repolarizantes. Algunos canales iónicos son expresados selectivamente en los miocitos atriales, lo cuales representan blancos específicos para la cardioversión de ritmos fibrilatorios[44]. Igualmente, explica porque los antiarrítmicos tradicionales del grupo I y III son paradójicamente proarrítmicos en el ventrículo. La corriente rectificadora retardada ultrarrápida (I_{Kur}) es alrededor de 100 veces más rápida que la corriente rectificadora retardada rápida (I_{Kr}). La I_{Kur} es generada por Kv1.5, la subunidad α del canal, cuya expresión es menor en los ventrículos. Los mecanismos bloqueadores de la I_{Kur} además inhiben la corriente transitoria de salida (I_{to}) y la corriente rectificadora de entrada activada por la acetilcolina (ACh; I_{KACh}). Algunos fármacos (AVE0118; dofetilide, ibutilide) prolongan el período refractario



Flujo	Gen	Cambio en remodelado electrico atrial/ Mutaciones Familiares
I_{Na}	SCN5a	↓/ ganadora y perdedora de función
I_{CaL}	CACNA1C	↓/ perdedora de función
I_{to}	KCND3	↓/ perdedora de función
I_{kur}	KCNA5	↓/ perdedora de función
I_{kr}	HCNH2	↓/ perdedora de función
I_{ks}	KCNQ1	↓/ ganadora de función
I_{k1}	KCNJ2/12/4	↑/ ganadora de función
I_{NCX}	NCX1	↓--

Figura 1. Potencial de acción en miocitos atriales, y alteraciones correspondientes en la fibrilación atrial (FA): (a) potencial de acción normal, (b) post-despolarización temprana, (c) post-despolarización tardía. b y c representan posibles mecanismos de formación de ectópicos en FA. Nótese que las alteraciones de los flujos iónicos inducidas por el remodelado eléctrico atrial en FA, no siempre corresponden a las consecuencias funcionales de mutaciones familiares.

efectivo atrial y disminuyen la estabilidad de la FA, sin afectar el intervalo QT[45,46]. La I_{KACh} es responsable de la disminución en la duración del potencial de acción (DPA) durante la estimulación vagal, y la corriente de potasio activada por Ca^{2+} (I_{KCa}) que es generada por un canal codificado por el gen *KCNN*, induce diminución de la DPA ante elevaciones del calcio intracelular. La corriente rectificadora de entrada (I_{K1}) estabiliza el potencial de membrana en reposo, siendo un determinante importante en la iniciación de la despolarización y culminación de la repolarización. La densidad de esta corriente es menor en el atrio que en los ventrículos, y puede hacer que los miocitos atriales sean más excitables[44].

Las variaciones regionales de la repolarización han sido identificadas como un marcador proarrítmico[47]. Sin embargo, bajo condiciones fisiológicas dentro del atrio existe una considerable variación regional en la morfología del potencial de acción. Los miocitos de las venas pulmonares difieren de los miocitos del atrio izquierdo, dado que poseen un potencial de membrana relativamente más despolarizado, menor velocidad de ascenso del potencial de acción, y menor DPA[48]. Las diferencias en la DPA entre regiones atriales se encuentran relacionadas con diferencias en la densidad de canales iónicos. En algunos estudios se ha observado que el haz de Bachmann (la principal conexión interatrial), la *crista terminalis* y los miocitos del atrio derecho tienen la mayor DPA, mientras que los músculos pectíneos y apéndice atrial tienen duración intermedia, y los miocitos en relación al nodo AV y venas pulmonares tienen la menor DPA[44].

Conceptos electrofisiológicos II: generación de reentradas

El impulso cardíaco se genera en el nodo SA, se autopropaga hacia los atrios y los ventrículos, y termina cuando todas las fibras se han despolarizado, situándose en período refractario absoluto. Un nuevo impulso debe comenzar para lograr un nuevo latido cardíaco. Se previene la reactivación de miocitos por un mismo impulso gracias a los períodos refractarios del tejido que acaba de ser activado. Sin embargo, cuando existe un grupo de fibras no activadas durante la propagación inicial del frente de onda de despolarización (a causa de un bloqueo unidireccional) y que recuperen su excitabilidad antes que el impulso se extinga, dichas fibras pueden servir como circuito para reexcitar áreas que previamente se habían despolarizado, recuperado su excitabilidad (Figura 2). El estímulo capaz de llevar a cabo esta nueva despolarización se denomina *estímulo reentrante*, y el mecanismo por el que se produce

se conoce como reentrada. El camino que sigue al estímulo reentrante o recíproco hasta volver a reexcitar el tejido se denomina *circuito de reentrada*[49,50].

La generación de reentradas involucra la formación de un circuito de propagación que permite una frecuencia de despolarización más rápida que el nodo SA. Se inician principalmente por latidos prematuros o ectópicos, los cuales de hecho predicen sensiblemente su comienzo[51]. Una reentrada puede ser ordenada o aleatoria. La primera puede ser determinada anatómicamente y funcionalmente, mientras la segunda es principalmente funcional. En la reentrada determinada funcionalmente, el frente de onda avanza sobre la recuperación de la excitabilidad de las fibras. Es decir, no hay en el circuito fibras fuera del período refractario, porque de ser así el frente de onda avanzaría más rápidamente. La refractariedad de las fibras es la que condiciona la frecuencia de la taquicardia[52,53]. La iniciación de la reentrada es posible debido a la presencia de períodos refractarios diferentes en una misma región. El impulso puede continuar circulando alrededor de un área central que se mantiene refractaria debido a que es constantemente bombardeada por frentes de ondas centrípetas que se propagan hacia ella de todos los lados del circuito. Esta área central representa un obstáculo funcional previniendo que la excitación se propague a través del punto de apoyo del circuito, manteniéndolo estable (modelo de circulo líder). Los circuitos de reentrada funcional del tipo del círculo líder pueden cambiar su tamaño y localización, en estos casos se incluyen dentro de la categoría de reentrada al azar[54]. Los diversos análisis teóricos y computacionales de conducción fibrilatoria predicen que la actividad eléctrica sostenida rota alrededor de un obstáculo funcional. Estos "rotores" han sido propuestos como los centros mayores de organización en

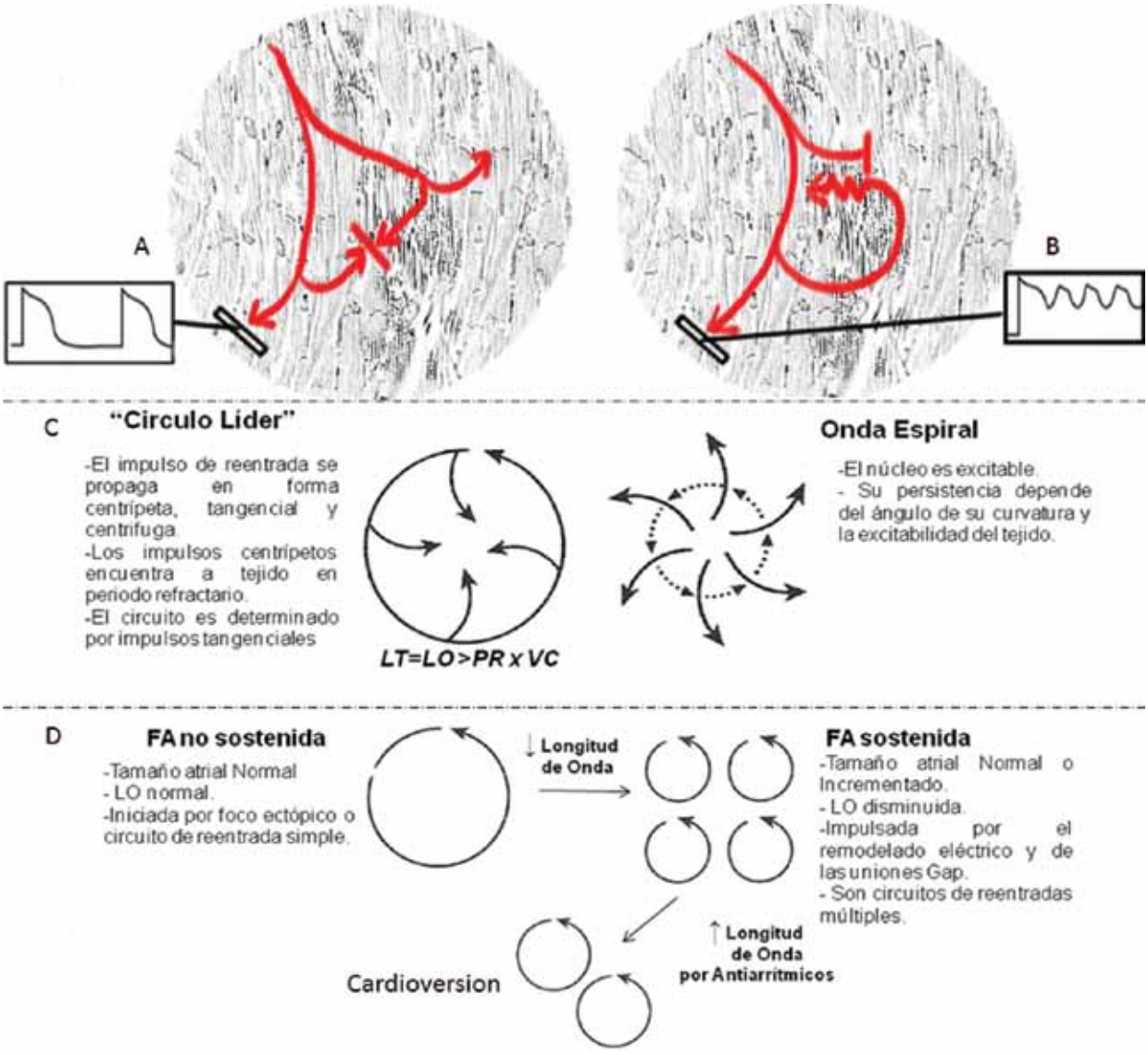


Figura 2. Modelos de conducción reentrante: (**A**) Propagación normal del impulso cardíaco. (**B**) Bloqueo unidireccional del impulso cardíaco y propagación de onda reentrante. (**C**) Mecanismo de reentrada funcional según el modelo de "círculo líder" versus modelo de reentrada de onda espiral. (**D**) El tamaño de los circuitos de reentradas funcionales dependen de la longitud de onda. Los circuitos pequeños permiten la aparición y acomodación de múltiples circuitos favoreciendo la perpetuación de la FA. Algunas drogas (ej. amiodarona, digoxina) que incrementan la longitud de onda reducen el número de circuitos, lo cual favorece su culminación.
LO: longitud de onda. PR: período refractario. VC: velocidad de conducción. LT: longitud del trayecto. FA: fibrilación atrial.

ritmos fibrilatorios. Los rotores a diferencia del modelo de círculos líder implican una dinámica migratoria de la fuente de fibrilación. Pueden ser analizados en planos de 2 dimensiones cuya onda de excitación describe una espiral con mayor curvatura convexa hacia el centro de rotación, y en 3 dimensiones el equivalente de la onda espiral la constituye la "onda de desplazamiento" ("*scroll wave*")[55].
Las características de los circuitos de reentradas por movimientos circulares dependen de si son determinados anatómicamente o funcionalmente. En el primero, la longitud del ciclo de la taquicardia (longitud del trayecto, LO) es dependiente primariamente de la velocidad de conducción (VC); en el segundo, la longitud de ciclo depende críticamente del período refractario (PR) de los tejidos del circuito. De esta forma, en el primero siempre hay tejido fuera del período refractario, mientras que en el segundo la activación muerde la cola de la refractariedad. Independientemente del tipo de reentrada, tiene que darse la siguiente característica: LO debe ser mayor que el producto del PR y la VC[50]. Se han identificado diversos factores que contribuyen a la formación de reentradas, siendo el bloqueo unidireccional indispensable[49,50]:

1. *Circuito y geometría tisular.* La presencia de un circuito anatómico o funcionalmente determinado, con posibilidad de bifurcación en la progresión del estímulo eléctrico. En este sentido, una geometría tisular que permita la disociación de la conducción.
2. *Bloqueo unidireccional.* La existencia en el circuito de una zona de bloqueo unidireccional, ya sea fija o funcional. En este último caso, por bloqueo del estímulo que alcanza esas fibras cuando aún no han salido de su PR efectivo.
3. *Equilibrio entre VC y PR.* Una relación tal, entre LO, refractariedad y VC de la onda circulante, que permita que el tejido sea nuevamente excitable, cuando el frente de activación vuelve a su origen. Si la VC no es lo suficientemente lenta, el impulso llega a su punto de origen antes de la finalización del PR y no ocurre reexcitación, por lo que la LO debe ser grande. Por el contrario, si la conducción está demasiado deprimida, el impulso no logra pasar la zona de bloqueo y tampoco ocurre la reentrada. La reentrada se facilita cuando el PR es corto, teniendo una LO pequeña. Si el PR es largo entonces para sustentar una reentrada la LO debe ser grande.

Las alteraciones de los períodos refractarios efectivos y relativos pueden contribuir a la presentación de reentrada en varias formas. La ausencia de homogeneidad en los períodos refractarios de regiones adyacentes (dispersión espacial de la repolarización [DER]), ocurre por ejemplo en el atrio durante la estimulación vagal, debido a la distribución irregular de las terminaciones nerviosas. Cuando los períodos refractarios efectivos de regiones adyacentes son lo suficientemente diferentes, la conducción de un impulso prematuro se puede bloquear en la región con el período refractario más largo, pero puede proseguir en la región del miocardio con el período refractario más corto. Este impulso que se conduce lentamente puede regresar a excitar el tejido distal a la región del bloqueo y luego reexcitar el tejido proximal al sitio del bloqueo. Por tanto, una conducción lenta, en combinación con un bloqueo unidireccional, son requisitos necesarios para que se produzca una reentrada[56].
La curvatura del frente de ondas es otro factor que influencia la VC en una reentrada. Las ondas cóncavas se propagan más rápido que las planares, y éstas más rápidas que las convexas. El frente de ondas de una onda espiral emitida por un rotor tiene una curvatura convexa más pronunciada, cual resulta en una disminución progresiva de la VC hacia el centro de rotación (el núcleo). En el perímetro del núcleo, la curvatura alcanza un valor crítico que conduce a una disociación entre la corriente despolarizante que es generada por el frente de ondas y la corriente electrotónica requerida para despolarizar las células en reposo dentro del núcleo. En consecuencia, el efecto electrotónico ejercido por el núcleo acorta la DPA en la LO de su vecindad. La relación LO > VCxPR es inadecuada como una medición única cuando en una reentrada funcional tanto la VC como el PR incrementan continuamente desde el centro hacia la periférica y por ende la LO es menor en el núcleo[55].

Mecanismos de reentrada en FA

La FA presenta una descarga rápida, activación espontánea y múltiples focos ectópicos atriales, ya sea por un *circuito de reentrada simple y actividad ectópica focal con conducción fibrilatoria (mecanismo jerárquico)* o *circuitos de reentradas múltiples (mecanismo anárquico),* Figura 2[44]. En ambos casos el fenómeno de reentrada puede estar definido anatómicamente por efectos del remodelado estructural y fibrosis atrial, así como funcionalmente por características electro-espaciales predisponentes o cambios secundarios al remodelado eléctrico del atrio[57]. Los dos modelos podrían ser imaginados en secuencia como parte de la historia natural de la FA.
En el caso de un mecanismo de reentrada simple con disparo focal rápido, la actividad irregular puede ser debida a interacciones entre el frente de ondas producido por el generador primario y la variabilidad espacial del PR del tejido atrial, esto último es conocido como "*conducción fibrilatoria*"[58]. Como el miocardio atrial distal a la fuente primaria no puede seguir al marcapasos en una fase 1:1, se produce una conducción irregular a una frecuencia más baja. Tanto una descarga focal como un circuito reentrante pueden actuar como fuentes localizadas. Independientemente de su naturaleza, la ablación de esta fuente culmina la FA[44]. Los circuitos de reentradas estables ("ondas madres") en muchos casos con una definición anatómica, los circuitos de reentrada inestable de fuente única (se reforman continuamente y al menos un circuito siempre está presente), los rotores anclados en la desembocadura de las venas pulmonares y pared posterior del atrio izquierdo[59], y los focos automáticos, todos en conjunto con el fenómeno de conducción fibrilatoria constituyen ejemplos de FA jerárquica. Por el contrario, en los circuitos de reentradas

múltiples la actividad atrial irregular constituye el mecanismo de arritmia primario. En este caso, múltiples fuentes no localizadas actúan anárquicamente para sostener la FA. En tal escenario, la ablación de una fuente localizada no es posible, pero existen algunas estrategias que restringen la propagación de las ondas como la compartimentalización atrial mediante ablación o el procedimiento MAZE[13].

Hipótesis de reentrada múltiple: modelo de círculo líder vs mecanismo anárquico

La hipótesis del "*círculo guía*" o "*círculo líder*" establece que la reentrada funcional determina por sí misma, en un trayecto, el tamaño de la LO[60]. El número de ondas de reexcitación que pueden existir es función de la relación entre el tamaño del atrio y la LO. Una disminución de la LO (↓VC y/o ↓PR) disminuye el tamaño del circuito, por lo que se incrementa el número de circuitos que pueden ser acomodados, en consecuencia se favorece la aparición de circuitos de reentradas múltiples con tendencia a la perpetuación de la FA. En base a estos datos, la aproximación terapéutica inicial de la FA fue el incremento del PR, lo cual limita el número de circuitos funcionales que pueden ser mantenidos[53]. En este modelo, la generación de reentradas múltiples sigue un mecanismo jerárquico. De igual forma, el modelo de ondas espirales con fragmentación de frentes ondas debido a la heterogeneidad eléctrica del tejido atrial, puede sustentar múltiples reentradas en FA[58]. La formulación original de la hipótesis de reentradas múltiples, implica que los frentes de ondas continuamente sufren interacciones frente-cola que conducen a la ruptura de la onda y generación de nuevos frentes de ondas[61,62]. El bloqueo, colisión y fusión de frentes de ondas tienden a reducir su número, hasta que el número de frentes de ondas no decline hasta su nivel crítico, las reentradas múltiples son capaces de sostener la arritmia. Los factores que incrementan la estabilidad del proceso de fibrilación incluyen a: la disminución del PR, el incremento de la DER, la disminución de la VC, y el incremento de la masa tisular[63]. Las características de este sistema guarda cierta similitud con el modelo del círculo líder, inclusive se ha demostrado que rotores estables pueden ser una fuente de actividad caótica. Sin embargo, la hipótesis va más allá de considerar la existencia de múltiples reentradas, es decir, el proceso de fibrilación es dirigido por sí mismo y no por una fuente localizada, organización anárquica. La demostración de reentradas múltiples por este modelo es técnicamente difícil, y los sistemas de mapeos actuales no pueden distinguir entre conducción fibrilatoria y múltiples generadores con una fuente localizada.

Micro-reentrada y ectopias en venas pulmonares

El mecanismo de circuitos de reentradas múltiples explica la fase de mantenimiento de la arritmia, pero no como se inicia. Se ha demostrado la génesis de ritmos fibrilatorios mediante un circuito de reentrada simple pequeño o un foco ectópico[64]. El frente de ondas generado se fragmenta al ser conducido en el tejido atrial, particularmente en los músculos pectíneos y la *crista terminalis*, sitios con una DPA larga y mayor posibilidad de bloqueo unidireccional[58]. Los focos ectópicos localizados en el atrio izquierdo se ubican en los pliegues miocárdicos de las venas pulmonares (VPs). Allí puede ocurrir actividad repetitiva con una LO muy corta que puede dar origen a la formación de nuevos impulsos debido a un incremento de la automaticidad, ya sea mediante actividad desencadenada o micro-reentradas por el arreglo geométrico de las fibras cardíacas alrededor de las venas[65]. En un estudio de microscopia electrónica, se muestra la presencia de células P de tipo nodal, células transicionales, y miocitos similares a fibras de Purkinje en las VPs de pacientes con FA, mientras no estaban presentes en pacientes sin historia de la arritmia[66]. Sin embargo, en la mayoría de los casos estas células se encontraban aisladas por tejido conjuntivo, y posiblemente tengan una participación relevante en la fase de mantenimiento de la arritmia por defectos del acoplamiento tisular (ver apartado de fibrosis atrial). La estructura tisular de las VPs predispone a bloqueos unidireccionales con formación de reentradas en modelos de marcapasos ectópicos, específicamente en los sitios de transición entre epicardio (fibras con arreglo en orientación superior-inferior) y endocardio (fibras con arreglo circunferencial)[44].

El arreglo espacial de las fibras a nivel de las VPs puede sustentar la estabilización de rotores. Aunque la teoría de los rotores es una explicación mecanicista y no ha sido aceptada universalmente, provee algunos los conceptos necesarios para entender la FA. El paso inicial para la formación de un rotor es la ruptura de un frente de ondas después de su interacción con un obstáculo funcional o anatómico. Este proceso puede ocurrir en un medio totalmente homogéneo con la condición única de heterogeneidad transitoria en el sistema, la cual puede ser simulada con el protocolo S1-S2. La onda S1 es seguida por una segunda onda (S2), la cual es perpendicular a S1. Si la S2 se inicia antes que la cola de repolarización de S1 haya desaparecido, S1 actúa como una barrera para S2 en el punto de intersección, lo cual resulta en una onda espiral rotadora[55]. La transición endocardio-epicardio son sitios críticos para la ocurrencia de este fenómeno. La disociación endo-epicárdica de la actividad eléctrica es considerada una condición *sine qua non* para la ocurrencia de conducción trasmural y ruptura del frente de ondas[67]. En un modelo de FA persistente, las ondas de desplazamiento atrial, definidas como un rotor trasmural que se extiende desde la superficie epicárdica hasta la endocárdica, forman la fuente de activación primaria. La mayoría de la parte central de los rotores estuvo localizado en regiones delgadas de la pared atrial o en zonas de transición hacia las áreas delgadas. La mayor propensión a FA en este modelo se debió a mayores gradientes eléctricos en el espesor de la pared atrial[68]. Por otra parte, las características electrofisiológicas de miocitos aislados de las VPs difieren en cierto grado del tejido circundante, incluyendo: mayor densidad de I_{Ks}, menor densidad de I_{to} y I_{CaL}. El potencial

de membrana en reposo es más despolarizado, con un potencial de acción caracterizado por una velocidad de ascenso lenta y menor duración. Aunque las diferencias eran mínimas, pudieron justificar la predisposición a la formación de reentradas en esta región[48]. Además, las VPs están sujetas al estiramiento pulsátil debido al flujo sanguíneo. Esto induce una corriente catiónica no selectiva ($I_{ns\text{-}st}$) sensible a una toxina de tarántula, que despolariza los miocitos atriales en las VPs y otras zonas sometidas a estiramiento, condicionando la acentuación de la conducción no homogénea e incrementando la posibilidad de bloqueos unidireccionales cuando el atrio se dilata[65]. Las regiones de las VPs con mayor variabilidad estructural y eléctrica de la transición endocardio-epicardio parecen ser los sitios de ruptura de ondas y estabilización de rotores.

Origen no-reentrante de focos ectópicos

Los focos ectópicos atriales pueden ser consecuencia del fenómeno patológico de actividad desencadenada, automatismo anormal o incremento del automatismo normal[44]. Un incremento del automatismo normal ocurre en los miocitos que poseen actividad de marcapasos e incrementan de forma espontánea su frecuencia de descarga. La disminución en el umbral de descarga del potencial de acción, es decir desencadenante de potencial de acción a un potencial de membrana más negativo, y/o incremento en la pendiente de despolarización diastólica espontánea se puede traducir en un incremento del automatismo normal[69]. Sin embargo, este mecanismo como iniciador de FA aún está en debate.

En condiciones patológicas, las células miocárdicas pueden desarrollar un tipo de automatismo anormal y generar impulsos de forma espontánea. Esto ocurre cuando la célula está relativamente despolarizada y el potencial diastólico máximo se encuentra en niveles menores de lo normal, en un rango entre -70 mV y -30 mV. Los potenciales de acción que se producen por automatismo anormal son generados principalmente por corrientes de entrada de calcio, en lugar de sodio, debido a que el grado de despolarización no permite completar la recuperación de los canales de Na^+. La frecuencia de descarga del foco automático es mayor cuanto mayor es la despolarización basal, más bajo el potencial umbral, y más rápida la pendiente diastólica. La respuesta a las catecolaminas suele ser exagerada. Además, el fenómeno de "supresión por sobreestimulación" ejercido por el marcapasos normal sobre las células con automatismo anormal es escaso o nulo, esto se debe a que el automatismo anormal ocurre sobre una fibra despolarizada y en consecuencia se produce un bloqueo de entrada al foco patológico[50].

La actividad desencadenada o evocada es causada por post-potenciales. Un post-potencial es una oscilación anormal del potencial de membrana durante un potencial de acción, que si llega a alcanzar el umbral, puede dar lugar a otro potencial de acción. Éste, a su vez, genera otro post-potencial, lo que conduce a respuestas repetitivas propagadas. Estas respuestas propagadas constituyen la base de la llamada actividad desencadenada, que se distingue del automatismo en que sólo se manifiesta cuando existe un potencial de acción precedente. La actividad desencadenada no puede surgir "*ex novo*" en el corazón, mientras que el automatismo se inicia espontáneamente. Existen dos tipos de post-potenciales o post-despolarizaciones: tempranas y tardías[70].

Las post-despolarizaciones precoces o tempranas se producen antes de que se haya completado la repolarización, durante la fase 2 y 3 del potencial de acción cardíaco. Para que se produzcan es necesaria una prolongación del potencial de acción, por eso se ha relacionado con el incremento de la I_{CaL} o con la disminución de las corrientes de salida (corrientes de potasio). Si ocurre durante la fase 2 no involucra a la I_{Na} debido a que el canal se encuentra en su estado inactivo, mientras en la fase 3 puede involucrar a los canales de sodio parcialmente reactivados. En condiciones experimentales, las post-despolarizaciones tempranas pueden ser causadas por diversos factores, como son el estiramiento de los miocitos, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipoxia, $\uparrow pCO_2$, isquemia y concentración elevada de catecolaminas[70,71].

Las post-despolarizaciones tardías son oscilaciones del potencial de membrana que surgen de un potencial de acción repolarizado, en la fase 4, en general a partir de un potencial de membrana más negativo. Estas oscilaciones pueden ser subumbrales; sin embargo, bajo ciertas condiciones pueden ser lo suficientemente grandes como para llevar el potencial de membrana al umbral. Una disminución en la LO de un estímulo prematuro puede aumentar la amplitud de la post-despolarización en el potencial de acción que sigue. A medida que el impulso prematuro ocurre más precozmente que en el impulso previo, la amplitud de la post-despolarización aumenta y puede alcanzar el umbral, iniciando así una actividad desencadenada. Por lo tanto, son potenciadas por el aumento de la frecuencia cardíaca y se ha relacionado su aparición con el incremento del Ca^{2+} intracelular y/o por una alteración en la captación y liberación de calcio por el retículo sarcoplásmico. Entre las causas conocidas de sobrecarga de calcio, que pueden dar lugar a post-despolarizaciones tardías se encuentran: la toxicidad digitálica, catecolaminas, y eventos de isquemia-reperfusión[50,70]. Las post-despolarizaciones tardías son unos de los principales mecanismos de ectopias focales en FA, relacionándose con la hiperfosforilación de los receptores de rianodina (RyRs), disminución de la expresión de calsecuestrina, y mayor actividad del intercambiador NCX[57].

Influencias del sistema nervioso autónomo

En FA paroxística, el inicio de la arritmia es precedida fundamentalmente por cambios en la actividad autonómica[72]. La estimulación vagal o administración de agonistas colinérgicos, son capaces de inducirla. En modelos animales, la FA puede ser sostenida si el nervio vago es estimulado continuamente; aunque análogamente, la estimulación simpática no conduce a FA. Esto ha sido atribuido a la

distribución heterogénea de la inervación vagal y los receptores m_2AChR en el tejido atrial, mientras que la estimulación simpática es más homogénea. El efecto positivo de la activación muscarínica sobre la FA puede deberse a dos mecanismos complementarios: primero, la ACh disminuye la DPA, y así incrementa la formación de micro-reentradas (↓LO); y segundo, incrementa el potencial de membrana en reposo y umbral de disparo por medio de la I_{KACh}, lo cual reduce la excitabilidad en los dos atrios. Al ser estos efectos no uniformes (↑DER), se promueve la fragmentación de ondas en zonas de bajo acoplamiento intercelular y de geometría que faciliten la aparición de bloqueos[73]. Además, las corrientes repolarizantes en los miocitos del atrio izquierdo son más densas que las del atrio derecho en la presencia de ACh. Por lo que una vez establecida la arritmia, la frecuencia de descarga es mayor en el atrio izquierdo; es en este atrio donde se ubican los rotores por lo general[74].

La regulación adrenérgica de la electrofisiología atrial es más compleja. La activación de receptores β-adrenérgicos incrementa las corrientes I_{CaL}, I_{Kur}, I_{Ks}, y I_{KACh}, y disminuye la DPA; mientras que la estimulación α-adrenérgica inhibe las corrientes I_{to}, I_{k1}, y I_{KACh}, e incrementa la DPA. Como un resultado neto de la estimulación simpática, la meseta del potencial de acción es mayor, mientras que la DPA no se ve afectada ó disminuye levemente. La dinámica de Ca^{2+} intracelular se modifica, lo cual podría incrementar la posibilidad de actividad desencadenada en los pliegues miocárdicos de las VPs, especialmente cuando se produce una descarga vagal simultánea[44].

Mecanismo de perpetuación I: remodelado eléctrico

Los diferentes mecanismos electrofisiológicos que han sido abordados solo explican la fase iniciadora de FA. Un avance en la compresión de esta arritmia ha sido el reconocimiento de múltiples mecanismos que sustentan cambios moleculares, estructurales y electrofisiológicos atriales. Éstos son inducidos por la arritmia *per se,* así como por diversos factores de progresión (envejecimiento, enfermedad cardiovascular), aun cuando los factores iniciadores o predisponentes son eliminados. Los principales mecanismos de este fenómeno son englobados en tres procesos: el remodelado eléctrico atrial, remodelado estructural y remodelado de las uniones Gap. Los estudios experimentales han demostrado que la persistencia de la FA incrementa progresivamente con el tiempo, de hecho lo refleja la clasificación clínica que incluye los subtipos primera aparición, paroxística, persistente y permanente. En FA sostenida se producen algunos cambios en la densidad y cinética de algunas proteínas transmembrana que alteran la excitabilidad celular y tisular, conduciendo a una disminución de la DPA y PR, pérdida de la adaptabilidad del PR atrial, un potencial de reposo más hiperpolarizado y una disminución de la velocidad de despolarización máxima[74].

El estímulo primario que impulsa el remodelado eléctrico es la descarga rápida del tejido atrial (Figura 3). Sin embargo, el remodelado puede diferir según el tipo de arritmia que se perpetúe. Cuando se comparan pacientes que padecen de aleteo (*flutter*) atrial persistente con FA persistente, en el caso de aleteo atrial el remodelado del atrio derecho es más acentuado y se caracteriza por menor voltaje bipolar, incremento de la proporción de áreas de bajo voltaje, incremento en la proporción de señales complejas y una mayor prolongación de los tiempos de activación, particularmente en los segmentos posteriores[75]. El mecanismo molecular involucra cambios en la expresión y/o fosforilación de los canales iónicos. Altos índices de descarga conducen a la acumulación intracelular de Ca^{2+} debido a que los sistemas recaptadores no pueden extraer este ión a la misma velocidad. La acumulación progresiva de Ca^{2+} amenaza la viabilidad celular (porcentaje de células que sobreviven), las células responden para minimizar el impacto del incremento de la $[Ca^{2+}]_i$. Los mecanismos de defensa a corto plazo incluyen la inactivación dependiente de voltaje e inactivación dependiente de Ca^{2+} de la I_{CaL}. A largo plazo, disminuye el ARN_m que codifica la subunidad α de los canales tipo L (Cav1.2) y la vida media del canal (↓fosforilación por un incremento en la actividad de la fosfatasa PP2A, ↑proteólisis por una mayor actividad de calpaína, incremento de su recambio por la proteína unidora de Zinc [ZnT-1]). La disminución de la transcripción de Cav1.2 al parecer sigue un transcriptoma especifico que es inducido por el sistema Ca^{2+}/calmodulina/calcineurina/NFAT[76]. En este sentido, se ha demostrado una participación relevante de los microARN ($_{mi}$ARN). El miR-328 se ha asociado con regulación negativa de la I_{CaL}[77]. Tanto los mecanismos a corto y largo plazo disminuyen la I_{CaL} (↓~70%) reduciendo la entrada de calcio, ayudan así a prevenir la sobrecarga de calcio[78]. Paradójicamente, este mecanismo compensador es uno de los principales perpetuadores de la FA. Al disminuir la I_{CaL} se acorta la DPA, disminuye en consecuencia el PR y disminuye la LO, favoreciéndose su persistencia[79]. A pesar que la I_{Na} no se ve afectada, el cambio de la I_{CaL} conduce además a una menor VC creando un substrato para la generación de bloqueos unidireccionales.

La sobrecarga intracelular de calcio posee un papel central en la progresión de la FA. Los bloqueadores de canales de Ca^{2+} son efectivos en prevenir de remodelado eléctrico a corto plazo, pero inefectivos en el remodelado causado por largos períodos de tiempo de taquicardias atriales. El mibefradil, un fármaco que bloquea los canales de Ca^{2+} tipo-L e incrementa el umbral de disparo de los canales de Ca^{2+} tipo-T, previene de manera efectiva el remodelado por taquicardias atriales[65]. En conjunto a la disminución de la I_{CaL}, la FA induce otros cambios en la cinética de Ca^{2+} intracelular tales como una disminución de la liberación sistólica de Ca^{2+} debida a una alteración en la expresión de proteínas recaptadoras de calcio, miolisis celular, y expresión de proteínas contráctiles fetales que en sumatoria conducen a la disfunción contráctil del atrio, estasis de sangre y eventos tromboembólicos[60].

El sistema acoplamiento excitación-contracción media procesos relacionados con la coordinación de la despola-

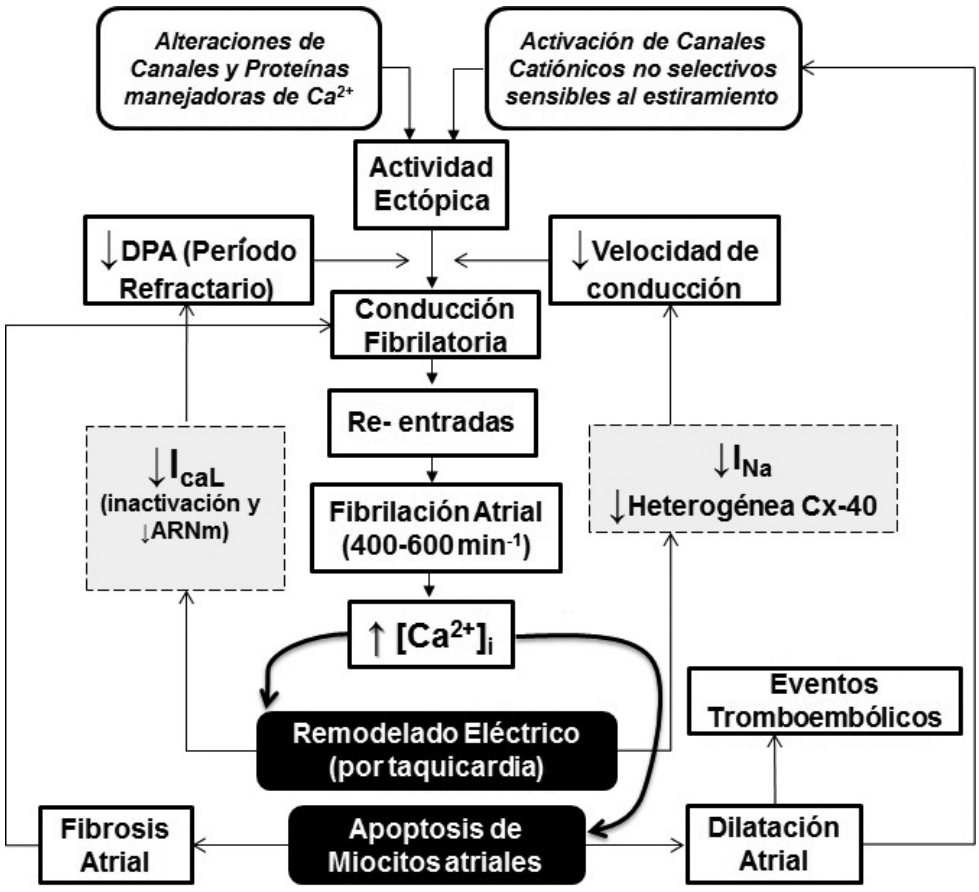


Figura 3. Mecanismo de iniciación y perpetuación de la fibrilación atrial (FA) mediante el remodelado eléctrico atrial. Los substratos que gobiernan la formación de reentradas en presencia de actividad ectópica atrial son la velocidad de conducción y el período refractario. El período refractario depende de la duración del potencial de acción (DPA). Las propiedades de conducción dependen de los canales de Na^+ sensibles al voltaje y las uniones Gap. Independientemente de la causa iniciadora de la FA, los altos índices de descarga conducen a la acumulación intracelular de calcio el cual media la inactivación rápida de la I_{caL} e impulsa el remodelado atrial eléctrico en cuestión de horas a días. El remodelado eléctrico comprende una disminución de la expresión de canales de calcio, canales de sodio y particularmente de la Cx-40, la principal conexina del tejido atrial. En conjunto, estos cambios conducen a la disminución de la DPA y la velocidad de conducción, con perpetuación de la FA. El calcio también es capaz de inducir la activación de vías apoptóticas en los miocitos atriales lo cual condiciona la aparición de fibrosis atrial, promotora de reentradas, y de dilatación atrial la cual favorece la formación de coágulos con riesgo de eventos tromboembólicos.
Cx-40: conexina 40. I_{ca}: corriente despolarizante de calcio. I_{Na}: corriente despolarizante de sodio. FA: fibrilación atrial.

rización de la membrana, liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico y la consecuente activación del sistema contráctil. El remodelado eléctrico también involucra cambios en este sistema, incluyendo la formación de flujos anormales de Ca^{2+}, como las ondas de Ca^{2+}, facilitando la fragmentación de frentes de ondas y una mayor frecuencia de actividad desencadenada[80]. El mecanismo de fuga del Ca^{2+} contenido en el retículo sarcoplásmico no se debe a una menor actividad de los sistemas de recaptación, sino a una mayor probabilidad de apertura de los RyRs debido a su hiperfosforilación[81]. La expresión y/o actividad de la quinasa dependiente de calmodulina (CaMK-II) se encuentra incrementada en los miocitos atriales provenientes de pacientes con FA y atrios dilatados. Precisamente, los RyRs son blancos de esta quinasa siendo así la responsable de los cambios de actividad de este canal. Otros blancos incluyen el fosfolambano, canales de Ca^{2+} tipo-L y proteínas involucradas en la regulación epigenética de los miocitos atriales, como las acetilasas de histonas[44].

Las corrientes repolarizantes también se encuentran afectadas. La I_{to} se encuentra incrementada en miocitos atriales aislados de pacientes con FA crónica, lo cual conlleva a una reducción de la DPA. Sin embargo, el efecto opuesto se observa en miocitos aislados de los apéndices atriales, lo cual demuestra que la expresión de una proteína durante el remodelado puede ser afectada diferencialmente en cada región atrial[82]. El incremento de las corrientes I_{K1} (↑ARN_m de la subunidad Kir2.1) contribuye también al acortamiento de la DPA, y se encuentra en relación a una disminución de la expresión de $_{mi}$ARN inhibidores de Kir2.1(miR-1, miR-26, miR-101)[83,84]. Por otra parte, se han reportado variaciones en el ARN_m y los niveles proteicos de las subunidades Kir3.1 y Kir3.4 que son responsables de la I_{KACh}, que junto a la disminución en la expresión de receptores m_2AchR conducen a una mitigación de la respuesta colinérgica. El efecto global es una mayor actividad constitutiva de la I_{KACh} debido a una mayor probabilidad de apertura, lo cual es inducido por

una fosforilación anormal de los canales por la quinasa PKC[85]. Los datos referentes a cambios en la I_{Kur} han sido más contrastantes, reportándose disminuciones y ausencia de cambios en esta corriente[57]. La corriente de potasio sensible a ATP ($I_{K\text{-}ATP}$), la cual está asociada a cambios en la excitabilidad en función del estado metabólico, se encuentra regulada en forma negativa durante FA crónica[86]. Los cambios de corrientes repolarizantes tienen un papel central en la estabilización de rotores, y por lo tanto a su persistencia.

La persistencia de la FA no es irreversible, en algunos estudios clínicos se ha demostrado como después de la cardioversión de pacientes con FA persistente, los PR y DPA incrementan gradualmente, y la refractariedad tisular es restaurada en un período de días a semanas[87]. Además, la vulnerabilidad de generación de FA después de cardioversión persiste por 2 a 4 semanas[88]. Hay un alto índice de recurrencia en el primer mes después de la cardioversión con un pico de incidencia durante los primeros 5 días. La FA que persiste por más de un año es el factor más importante en evitar la recuperación del ritmo sinusal[89]. La persistencia muy prolongada puede conducir a una combinación de los diferentes mecanismos de perpetuación que promueven en última instancia la aparición de circuitos de reentrada múltiples constituyendo una vía final común.

Mecanismo de perpetuación II: fibrosis atrial

El atrio izquierdo es el área principal que sufre el remodelado estructural inducido por FA (Figura 4)[90]. Las VPs y el plexo ganglionar (PG) de la grasa epicárdica son los más susceptibles. La masa de grasa epicárdica es mayor en pacientes con FA y constituye un predictor independiente de recurrencia de FA post-ablación. El PG es blanco de la terapia de ablación por radiofrecuencia[91]. En un modelo de IC, el remodelado autonómico del atrio posterior y las VPs, estuvo caracterizado por hiper-inervación tanto parasimpática como simpática incluyendo: incremento en el tamaño y densidad de las fibras autonómicas, incremento en la densidad de receptores β adrenérgicos, incremento en la actividad de la acetilcolinesterasa, y el bloqueo parasimpático disminuyó la duración de la FA[92]. La contribución real del remodelado autonómico en la génesis de la FA aún no ha sido determinada.

La fibrosis atrial ha sido observada en biopsias de pacientes con FA, así como en pacientes con factores de riesgo específicos, tales como enfermedad valvular, enfermedad reumática, miocardiopatía hipertrófica de tipo concéntrica y excéntrica, y edad avanzada[93]. Los miocitos están organizados en haces, separados por tejido fibroso perimisial. A su vez, dentro de estos haces, los agrupamientos de miocitos se encuentran separados por tejido fibroso endomisial. El remodelado cardíaco estructural incrementa los componentes celulares y acelulares del tejido fibroso, así como la separación entre las fibras[94]. En modelos de IC, la destrucción progresiva de los miocitos atriales conduce a cambios fibróticos similares a los observados en la cardiopatía isquémica crónica[95]. El envejecimiento conduce a amiloidosis atrial e infiltración grasa, que puede tener un impacto similar a la fibrosis sobre el sistema de conducción[93].

Los eventos moleculares asociados a la expresión de genes ligados a la progresión del remodelado estructural en FA, involucran elementos dependientes de los factores de riesgo iniciadores así como la presencia de la arritmia:

1. *Vías de señalización inducidas por enfermedades cardíacas previas*. El desarrollo de la fibrosis atrial debido a sobrecarga de presión y/o volumen es mediado por mecanismos dependientes de angiotensina II y mecanismos independientes de angiotensina II. Se ha demostrado tanto una mayor actividad del sistema local de producción de angiotensina II así como una mayor activación de sus receptores AT_1 y AT_2 [96]. En IC izquierda, hay un incremento de la síntesis atrial de angiotensina II. La fibrosis atrial es dependiente de la activación de la cascada de señalización mediada por proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK)[97], de las cuales p38 y JNK han sido asociadas con la inducción de apoptosis[98]. Otras vías dependientes de angiotensina II incluyen al sistema JAK2/STAT1-3[99]. En IC inducida por marcapasos se produce un incremento de los niveles de factores de crecimiento[100]. El factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) es un mediador profibrótico inducido por la angiotensina II que se ha relacionado con un patrón de expresión de $_{mi}$ARN promotores de fibrosis en IC[101]. Por otra parte, las vías dependientes del estado redox intracelular tienen un papel central dado que la expresión de la NADPH oxidasa es regulada positivamente en IC[57]. El NF-κB (*factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas,* es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN) ha sido involucrado en la inducción de apoptosis y regulación de genes asociados con inflamación, así como la generación de fenotipos celulares típicos de fibrosis[102].

2. *Vías de señalización que son consecuencia de la FA*. La FA condiciona incrementos de marcadores hipóxicos y angiogénicos, estableciéndose una relación con la progresión de la fibrosis. Estos eventos son promocionados mediante dos mecanismos: incremento del estrés oxidativo debido a disfunción mitocondrial, y cambios en la actividad de proteasas y fosfatasas dependientes de calcio[103]. Las vías de señalización afectadas incluyen: la NADPH oxidasa, la óxido nítrico sintetasa (NOS)/ óxido nítrico (NO), calcineurina y el factor de transcripción NFAT. En sumatoria, el proceso de remodelado atrial es dirigido por la unión de una gran variedad de ligandos a sus receptores de superficie y/o incremento del Ca^{2+} intracelular. Las cascadas de señalización que son activadas durante FA inducen el desarrollo de hipertrofia atrial, proliferación de fibroblastos, incremento de la síntesis de colágeno, incremento en la expresión de moléculas de adhesión, inducción de apoptosis, e incrementan la expresión de factores autocrinos y paracrinos, cuales promueven la actividad continua de estos sistemas en un asa de retroalimentación positiva.

El papel arritmogénico de los fibroblastos se ha vislumbrado en diversos estudios. La clásica visión ha sido que

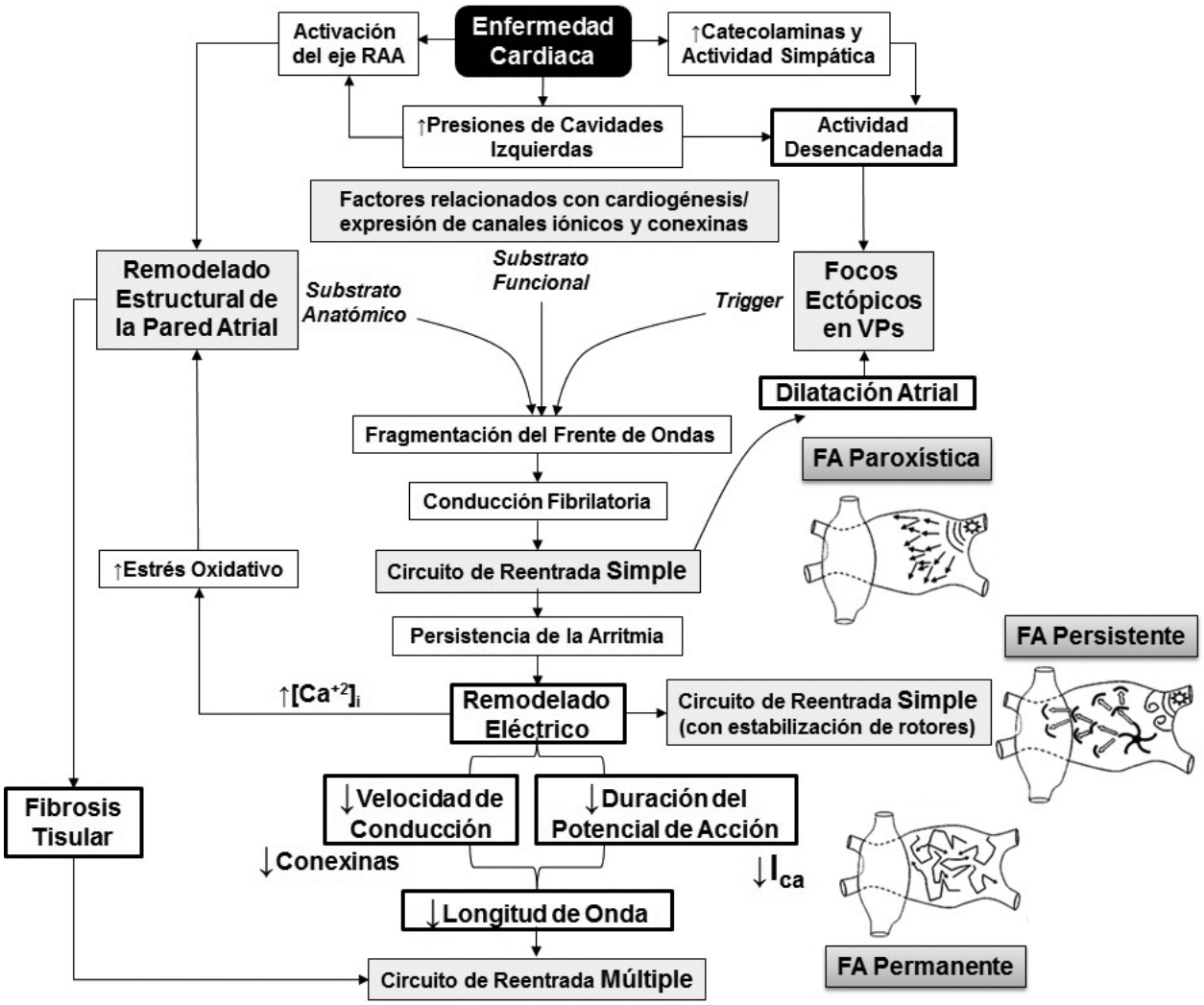


Figura 4. Integración de los mecanismos involucrados en la historia natural de la fibrilación atrial (FA) en enfermedades cardíacas. Los diferentes modelos propuestos pueden ser agrupados en forma secuencial. En enfermedades cardiovasculares se produce la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA), así como la liberación de catecolaminas. Angiotensina impulsa el remodelado estructural del atrio culminando en fibrosis, lo que proporciona el substrato anatómico para conducción fibrilatoria, mientras la hiperestimulación adrenérgica induce automatismo patológico. Esto junto a la activación de canales catiónicos sensibles al estiramiento incrementa la probabilidad de focos ectópicos en las venas pulmonares. En estas condiciones, se favorece la formación de una reentrada simple que puede estar relacionada con FA de reciente aparición o la forma paroxística. Si la taquicardia persiste por largo tiempo, se inicia el remodelado eléctrico atrial, promoviendo la estabilización de rotores en la curvatura de la unión veno-atrial conduciendo a FA persistente. A largo plazo el establecimiento de reentradas múltiples depende de cambios profundos en la estructura atrial, lo cual es observado en la FA crónica o permanente.
I_{Na}: corriente despolarizante de sodio. FA: fibrilación atrial.

el tejido conectivo actúa solo como un aislante, que puede producir obstáculos pasivos para la conducción, de tal forma incrementa la heterogeneidad eléctrica cardíaca y contribuye a la arritmogénesis. Sin embargo, los miocitos cardíacos aislados y fibroblastos pueden formar uniones Gap[104,105]. En cultivos celulares, estos canales permiten un acoplamiento eléctrico suficiente para sustentar una conducción entre miocitos cardíacos interconectados sólo por fibroblastos[106]. El potencial de membrana de los fibroblastos bien acoplados en este contexto despliega la forma del potencial de acción de los miocitos cardíacos interconectados, gracias a la transmisión de corrientes electrotónicas. A pesar que no poseen la nanomaquinaria para soportar un potencial de acción por sí solas. Esto ha sido confirmado *in vitro* e *in vivo*[104]. Los fibroblastos pueden jugar un papel importante al conectar los agrupamientos celulares en el nodo SA o por uniformizar la propagación del frente de ondas, dándole en este caso un substrato anatómico a la propagación anisotrópica del impulso cardíaco[106].

El exceso de tejido conectivo actúa como una barrera pasiva para la transmisión del impulso cardíaco, y es uno de los contribuyentes más importantes en las anormalidades del sistema de conducción. El componente acelular del tejido conectivo puede actuar como separador y aislante del tejido excitable. Además de la obstrucción pasiva de la conducción, las células del tejido conectivo acopladas a miocitos cardíacos pueden actuar como una fuente de

corriente, afectando su excitabilidad. En este sentido, los fibroblastos pueden enlentecer la generación de impulsos en el nodo SA o contribuir a la reducción de la VC, ambos eventos considerados pro-arrítmicos en FA. Los fibroblastos pueden causar bloqueos unidireccionales de la conducción y así promover la aparición de arritmias, primariamente al despolarizar parcialmente a los miocitos cardíacos (-75mV a -50mV)[107,108].

En condiciones fisiológicas, existe una capa de músculo liso subendocárdico en la cavidad atrial y en condiciones patológicas como la sobrecarga de presión, IC e infarto de miocardio, el remodelado del tejido cardíaco involucra el engrosamiento de esa capa y la aparición de los miofibroblastos[109]. Este tipo de célula, tiene papel central en la cicatrización en general, siendo capaz de acoplarse (vía Cx-43 y Cx-45) a miocitos cardíacos afectándolos de forma similar. Dependiendo de la dinámica del remodelado, estos efectos pueden ser permanentes o temporales, dando origen a un bloqueo "funcional" intermitente. Por ejemplo, en un estudio realizado en cadenas de miocitos cardíacos, una baja densidad de miofibroblastos incrementaba la VC intercelular, pero una densidad alta la disminuía[107]. La función y el número de fibroblastos y miofibroblastos pueden ser afectados por diversas drogas, influyendo en el resultado de las intervenciones farmacológicas. Un aspecto interesante es su mecanosensibilidad, no sólo en el contexto de la expresión de genes, síntesis de proteínas, recambio de matriz extracelular, funciones autocrinas y paracrinas, sino además en términos electrofisiológicos. Los fibroblastos poseen canales iónicos sensibles al estiramiento, y el potencial de membrana puede cambiar considerablemente con la estimulación mecánica. Por lo tanto, fibroblastos acoplados pueden afectar las propiedades eléctricas cardíacas dependiendo de las condiciones de carga mecánica aguda[110].

Mecanismo de perpetuación III: redistribución de las uniones Gap

El remodelado de las uniones Gap ha sido implicado clásicamente en arritmogénesis de enfermedades miocárdicas. En un modelo de ratón, la deficiencia homocigota de Cx-40 enlentece la conducción intra-atrial y nodo AV, correlacionándose con un incremento de la susceptibilidad de taquiarritmias atriales[111]. También se ha observado una prolongación de la onda P, intervalo PQ y anchura del complejo QRS, lo cual es consistente con disminución de la VC atrial en un 30%[89]. En un modelo de FA continua por 2 meses, la expresión y distribución de Cx-43 en el atrio no cambió y permaneció homogénea; sin embargo, la distribución de Cx-40 no fue uniforme, caracterizada por pequeñas áreas (0,15-0,6 mm de diámetro) de baja densidad localizada entre largas áreas sin cambios en su densidad. Estos cambios aparecieron primero en el atrio derecho y después en el atrio izquierdo, y a medida que duraba más la FA el fenómeno fue más acentuado. El cambio de Cx-40 se correlacionó con una mayor estabilidad de la arritmia, así como la ocurrencia de otros cambios estructurales secundarios a apoptosis de miocitos atriales[112]. En concordancia, se han encontrado en muestras de tejido atrial de pacientes con FA crónica hallazgos similares[89]. La sobrecarga hemodinámica crónica del atrio en humanos con ritmo sinusal y en atrios dilatados de ratas con infarto de miocardio, conduce a la desfosforilación y redistribución de la Cx-43 desde los discos intercalares a los extremos laterales del sarcolema, lo cual se relacionó con una mayor incidencia de FA. La regresión del remodelado atrial mediante el tratamiento con lisinopril y espironolactona estuvo asociada con la normalización de la localización de la Cx-43[113]. En otro estudio se demostró una menor densidad de Cx-40 en las placas de las uniones Gap de pacientes que padecían de enfermedad coronaria con dilatación atrial[114].

En pacientes con FA crónica y dilatación atrial izquierda, la organización de las uniones Gap en los discos intercalados fue diferente en comparación a los pacientes controles. En este estudio el principal hallazgo fue la desaparición de las uniones transversas conectoras de los miocitos atriales[115]. Sin embargo, este cambio se originó probablemente por la dilatación atrial izquierda y no por la persistencia de la FA, ya que estaba casi ausente en el atrio derecho. En pacientes con FA crónica, el patrón de activación atrial estuvo relacionado con la señal inmunofocal de conexinas sólo en atrios completamente remodelados, lo que sugiere que la FA es influenciada por el acoplamiento intercelular sólo cuando el remodelado está presente[116]. La mayoría de los estudios mencionados se centran en la susceptibilidad de la FA ante condiciones relacionadas con dilatación atrial. En un modelo canino de pericarditis estéril, se demostró la presencia de proliferación de fibroblastos y pérdida de miocitos en el epicardio, y cambios en la distribución de Cx-40 y Cx-43. La expresión de ambas conexinas fue atenuada gradualmente desde el endocardio hacia epicardio, superando esto a la pérdida de miocitos. Estos hallazgos se relacionaron con trastornos de la conducción atrial y una mayor susceptibilidad de fibrilación[117].

La relación causa-efecto entre el remodelado de uniones Gap y FA no se ha podido demostrar experimentalmente. A pesar de que las mutaciones del gen *GJA5* (Cx-40) son responsables de algunas formas monogénicas de FA[118], los datos obtenidos hasta ahora indican que el cambio de las uniones Gap en la enfermedad cardíaca crónica parece ser impulsado primariamente por la dilatación atrial izquierda. La distribución de uniones Gap en los casos con FA y dilatación atrial, y los que poseen solo dilatación atrial parece ser la misma. Sin embargo, como fue demostrado en un modelo de ratón, la FA por si misma podría impulsar este evento, lo cual no puede ser descartado en el humano dado que en la mayoría de los estudios no se incluyen un grupo control con FA aislada[113-115,119] El remodelado de las uniones Gap en diferentes patologías cardíacas no es suficiente para dar origen a la FA. De hecho, en los modelos experimentales reportados, la FA no aparece de manera espontánea. Esto indica que su aparición requiere de la presencia de varias condiciones: generación de micro-heterogeneidad (o microdispersión) en la VC, y un substrato anatómico o funcional[120]. En este caso, la conducción tisular no puede volver a la normalidad a menos que se reviertan estos efectos. La

fibrosis atrial constituye un substrato anatómico suficiente para la generación de reentradas en condiciones de cambios electrofisiológicos. De cualquier forma, la contribución de las alteraciones de las uniones Gap en la constitución de una base de conducción fibrilatoria debe estudiarse en detalle para lograr una mejor aproximación terapéutica.

Mecanismo de disfunción contráctil

La cardioversión de FA es seguida por un período de pérdida de la función contráctil del atrio y en consecuencia de dilatación de la cavidad atrial[121]. Estudios ecocardiográficos indican que esta disfunción contráctil se correlaciona con la duración de la FA, la cual podría tomar meses antes que la mecánica atrial sea recuperada. Por ejemplo, mientras que después de 2 semanas de persistencia de FA, la recuperación contráctil puede tomar 24 horas después del establecimiento del ritmo sinusal, la recuperación puede tomar más de un mes si la FA persistió por más de 6 semanas[122]. El grado de función contráctil parece depender de si la FA fue cardiovertida mediante estrategias farmacológicas o eléctricas. Además, se han reportados que los cambios en la complacencia atrial pueden persistir hasta un año después de FA aislada paroxística tratada mediante técnicas de ablación[123]. La alteración mecánica se ha observado también en casos de culminación espontánea de la arritmia.

El mecanismo responsable de la disfunción mecánica del atrio involucra sobrecarga de Ca^{2+} intracelular[124]. En estudios experimentales y clínicos, el verapamilo es capaz de prevenir el aturdimiento atrial después de cortos períodos de FA[125]. El remodelado eléctrico involucra cambios en el sistema de acoplamiento excitación-contracción, pudiendo ser la causa de las alteraciones del aparato contráctil. En FA persistente, la fuerza contráctil del atrio se encuentra reducida hasta en un 75%, además la reserva contráctil y contenido de sarcómeros estuvo reducido en apenas un 18%, por lo que la participación de la miolisis en la pérdida de la función mecánica del atrio es limitada al menos en sus fases iniciales. La expresión de los receptores β-adrenérgicos y los diferentes componentes de su cascada de señalización no se encuentra afectada, por lo que tampoco involucra desensibilización de esta vía. El estrés oxidativo por disfunción mitocondrial inducida por Ca^{2+}, la regulación negativa de la I_{CaL}, la regulación positiva del intercambiador Na^{+}/Ca^{2+} ($\uparrow I_{NCX}$) y I_{KACh}, la disfunción de los RyRs, y una menor fosforilación de proteínas miofibrilares han sido implicadas en las alteraciones de la contractilidad de los miocitos atriales en FA[126]. El bloqueo de las corrientes I_{to} y I_{Kur} mediante AVE0118 e irbesartán, han sido reportados por restaurar la contractilidad y prevenir el aturdimiento atrial, respectivamente[127,128].

Genética y "-ómicas"

El sufijo "-ómica" (deriva del griego *-oma* ωμα, que indica *conjunto* o *masa)* agrupa a las metodologías que estudian y caracterizan los productos de un organismo que constituyen su dogma central de la biología molecular, incluyendo los genes (genómica), ARN (transcriptómica), metabolitos (metabolómica), y proteínas (proteómica). Las enfermedades genéticas son entidades con expresión clínica temprana, por lo general monogénicas y con un patrón de herencia mendeliana. Sin embargo, en las enfermedades genéticas poligénicas complejas, el genotipo confiere una susceptibilidad a la enfermedad, pero el desarrollo de ésta dependerá de la exposición a factores desencadenantes específicos. Esta relación genotipo-fenotipo no es lineal y depende en gran medida de influencias epigenéticas. La FA es una enfermedad cuyo espectro genético es amplio e involucra formas monogénicas (FA familiar), así como formas sin relación familiar aparente. En ambos tipos, se han logrado identificar mutaciones y polimorfismos de genes que explican una gran parte de los casos observados.

Herencia

La primera descripción de una forma familiar de FA fue en 1943[129]. A una mayor escala, el componente hereditario subyacente al riesgo de desarrollar FA fue identificado en el estudio Framingham[130]. Se observó un mayor riesgo de padecer FA, si al menos uno de los padres padecía de esta arritmia (OR=1,85). El riesgo era mayor si este pariente había desarrollado FA antes de los 75 años de edad (OR=3,23). Además, el antecedente de FA familiar es predictor de FA de nueva aparición especialmente a una edad temprana. De forma similar, se ha observado un mayor riesgo de enfermedad entre parientes de pacientes afectados y este riesgo disminuye en forma paulatina mientras se eleva el grado de la relación familiar[4]. La FA aislada, tomando en cuenta que la FA familiar ≠ FA aislada (ya que sólo el ~40% tiene relación familiar), parece tener un mayor grado de heredabilidad que las formas observadas en presencia de otros factores de riesgo. Se ha reportado un mayor riesgo de enfermedad entre gemelos monocigotos en comparación a dicigotos (22% vs 12%, respectivamente)[131]. El riesgo de padecer una FA es de una magnitud comparable al riesgo de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con una historia familiar de diabetes. Aunque el estimado de heredabilidad puede variar ampliamente dependiendo de la población y el diseño de estudio, éste se sitúa alrededor del 60-80%[132].

Variantes monogénicas: FA familiar

La FA familiar como una enfermedad monogénica con un patrón de herencia mendeliano es poco común[133]. La mayoría de los casos pueden ser el resultado de agregados o una suma de efectos de numerosas variantes genéticas comunes y factores ambientales (forma no familiar). Sin embargo, las variantes genéticas causales de la herencia en FA han sido estudiadas principalmente mediante análisis de linaje y secuenciación de los genes candidatos. Los análisis de linaje son un método tradicional que ha sido exitoso en el estudio de otras enfermedades cardiovasculares; sin embargo, su aplicabilidad en FA se ve limitada por

lo raro de la forma familiar. Además, la FA ha sido descrita en pacientes con síndromes arritmogénicos hereditarios tales como el síndrome de Brugada y síndrome de QT largo[134,135], y en pacientes con miocardiopatía hipertrófica de tipo concéntrica o excéntrica[133]. Se han identificado *locus* y diversas mutaciones de genes codificadores de canales iónicos y genes no codificadores de canales iónicos[132]. La mayoría de las mutaciones en familias con FA se encuentran localizadas en genes codificadores de subunidades de canales iónicos. Los análisis funcionales de estas mutaciones han revelado efectos tanto ganadores como perdedores de función. Cabe destacar que estos fenotipos de canales iónicos son similares a los cambios electrofisiológicos relacionados con el remodelado atrial en FA crónica:

1. *Mutaciones de canales de potasio*. Se han identificado mutaciones en los genes *KCNA5, KCNE1,2 y 5, KCNH2, KCNJ2* y *KCNQ1*. El gen *KCNQ1* codifica la subunidad α que es responsable de la corriente rectificadora tardía (I_{Ks}), la cual es prominente a frecuencias cardíacas elevadas y durante estimulación adrenérgica en la fase final del potencial de acción. Sus mutaciones (S140G, V141M, R14C) tienen un efecto ganador de función al enlentecer la compuerta de inactivación del canal, lo cual se traduce en $\uparrow I_{Ks}$, acortamiento de la DPA atrial y del PR efectivo, con la consecuente facilitación de la formación de reentradas[136]. De igual forma, mutaciones de *KCNE5* y polimorfismos de *KCNE1*, los cuales codifican isoformas de la subunidad β de dicho canal, conducen a una disminución de la I_{Ks} [137]. Las mutaciones ganadoras de función de *KCNE2* (R27C) incrementan la I_{Ks} conduciendo a FA paroxística e intervalo QT normal[138]. El gen *KCNJ2* codifica el canal Kir2.1, responsable de la I_{K1}. Las mutaciones de este gen son ganadoras de función (V93I), con un incremento en la amplitud de la corriente de potasio en ambas direcciones (entrada y salida). Estos cambios pueden tener un papel en la fase de mantenimiento al acelerar y estabilizar los rotores atriales en FA[133]. Las mutaciones de pérdida de función (N375X) en el gen *KCNA5* (codificador del canal Kv1.5) conducen a una disminución de la I_{Kur}, lo cual produce prolongación de la DPA atrial y facilitación de actividad desencadenada inducida por estrés, un factor de iniciación en FA[139]. En FA crónica, una disminución en la expresión de Kv1.5 se ha asociado con atenuación de la I_{Kur} [82]. El producto del gen *KCNH2* es responsable de la I_{Kr}, cuyas mutaciones son perdedoras de función en FA(N558K)[140]. Otras mutaciones ganadoras de función de *KCNH2* se han reportado en síndrome de QT corto, y también en FA[141]. La amplia variabilidad de mutaciones reportadas hace difícil determinar su participación como substrato de FA, aunque en un modelo publicado recientemente se demostró como cada rara variante de canales de potasio puede ser significativa como substrato arritmogénico e incrementar la susceptibilidad de FA debido a una mayor dispersión de la DPA o DER[142].
2. *Mutaciones de canales de sodio*. Se han reportado mutaciones en los genes que codifican tanto las subunidades α y β de los canales de sodio sensibles al voltaje. La mayoría de éstas constituyen una conexión a otras arritmias, por ejemplo, mutaciones del gen *SCN5A* se observan en el síndrome de Brugada, fibrilación ventricular idiopática y síndrome de QT largo; en el caso del gen *SCN1B* y *SCN3B,* en enfermedades degenerativas del sistema de conducción y síndrome de Brugada. En FA, hay mutaciones tanto ganadoras como perdedoras de función del gen *SCN5A* (D1275N, T220I, R814W, D1595H, 2250-2251insTG)[143], y perdedoras de función de los genes *SCN1B* y *SCN2B*. Recientemente se caracterizó una mutación en el gen *SCN1B* (R214Q), la cual estuvo asociada a FA aislada y síndrome de Brugada[144]. El mecanismo electrofisiológico de un efecto ganador de función parece estar en relación a la inducción de una mayor actividad desencadenada y estabilización de los rotores de alta frecuencia, contribuyendo a la fase de iniciación; mientras en el caso un efecto perdedor de función la menor densidad de la corriente de sodio acorta la DPA y la LO.
3. *Mutaciones en canales de calcio*. En un estudio de 82 pacientes con síndrome de Brugada/síndrome de QT corto, las mutaciones de pérdida de función de los genes *CACNA1C* y *CACNB2*, los cuales codifican las subunidades α y β de los canales de Ca^{2+} tipo-L, estuvieron asociadas a FA[145].
4. *Mutaciones de genes no codificadores de canales iónicos*. Una mutación en el gen *NUP155,* codificador de una nucleoporina involucrada en el intercambio núcleo-citoplasma, el gen *NPPA,* codificador del precursor que da origen al péptido natriurético atrial (PNA), de los genes *Nkx2-5* y *Tbx5,* involucrados en el desarrollo del corazón y del gen *GJA5,* el cual codifica a Cx-40, también han sido involucrados en la génesis de FA en estudios de linaje[146]. La mutación de *NPPA* probablemente resulta en una mayor estabilidad de PNA. La producción de este péptido es mayor en situaciones que incrementan la tensión y/o dilatación de la pared atrial. Dentro de sus efectos sobre los miocitos atriales se encuentran el acortamiento de la DPA y los períodos refractarios. Las mutaciones de *GJA5* (P88S, Gly38Asp, Ala96Ser) conducen a pérdida de función de Cx-40 secundario a defectos en el tráfico intracelular y cambios en las propiedades biofísicas de las uniones Gap[118]. Las mutaciones de *NUP155* conducen a pérdida de función de las nucleoporinas con el consecuente deterioro de los procesos de intercambios intracelulares y una menor supervivencia de los miocitos cardíacos[133]. Como se mencionó previamente, la apoptosis puede promover fibrosis cardíaca y así crear un substrato anatómico para la formación de reentradas. Posiblemente, las diversas mutaciones condicionen propiedades electrofisiológicas atriales que promueven una mayor DER, ya sea por características estructurales o moleculares, creando el escenario para la formación de reentradas y FA.

Los genes *GATA4* y *GATA6*, implicados en cardiogénesis,

podrían ser responsables de la formación de substratos arritmogénicos en FA. En el gen GATA6, codificador de un factor de transcripción con dedos de Zinc, se identificó la mutación A704C perdedora de función en un estudio de 138 pacientes que sufrían de FA aislada, la cual se trasmitió de forma autosómica dominante con una penetrancia completa[147]. En dos trabajos realizados en pacientes de características similares y ascendencia asiática, se identificaron cuatro mutaciones de *GATA4*, G16C, H28D, Y38D, y P103A, las cuales fueron asociadas con una disminución de la actividad transcripcional del producto de este gen[148,149].

Los hallazgos obtenidos en las formas familiares no deben ser extrapolados a la población general ni a pacientes con FA no familiar. En algunos trabajos se ha tratado de conectar polimorfismos de los genes mencionados con un riesgo de padecer FA, sin embargo los resultados no pudieron ser replicados en un estudio de asociación de genoma completo[150]. Esto puede deberse a que los estudios previos de asociación de genes candidatos pueden representar falsos positivos como consecuencia de sesgos de publicación, tamaño de muestra muy bajo, y carencia de un grupo control adecuado.

Estudios de asociación de genoma completo y riesgo de FA

En los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *Genome-Wide Association Study*) se secuencia y compara el genoma de distintos individuos de una misma especie para encontrar los polimorfismos de nucleótido único (SNPs, *Single-Nucleotide Polymorphisms*) asociados a enfermedades (Tabla 2). Los GWAS permiten la identificación de variantes genéticas comunes en toda la población más que en individuos o familias aisladas. En los estudios de GWAS se deben cumplir principios que permitan el establecimiento de asociaciones significativas:

1. Una muestra de gran tamaño.
2. Métodos estadísticos rigurosos con un estándar de significancia de los hallazgos a un valor de $p \leq 5x10^{-8}$, el cual es referido como umbral de significancia de todo el genoma.
3. Replicación de los hallazgos por estudios independientes.
4. Validación funcional y experimental.

A pesar de las altas estimaciones de heredabilidad para una amplia variedad de fenotipos, los GWAS publicados sólo explican una parte de la contribución genética a la susceptibilidad de enfermedades. Todas las variantes detectadas representan una pequeña fracción de las variaciones observadas, por lo que la heredabilidad no atribuida a los SNPs puede ser consecuencia de variantes menos comunes o variantes comunes no identificadas[151]. Los *loci* de susceptibilidad para FA identificados hasta ahora son 1q21, 16q22 y 4q25. El *locus* 4q25 posee un SNP rs2200733, asociado a FA en poblaciones de ascendencia europea y asiática[152]. Cada copia del alelo menor de rs2200733 confiere 1,68 veces más riesgo para el desarrollo de FA comparado con la variante normal (OR=1,9). El efecto es comparable a otros factores de riesgo de FA, incluyendo la edad, sexo masculino, HTA, y diabetes mellitus. Un segundo SNP, rs10033464, en sujetos europeos pero no en asiáticos, también, fue asociado a susceptibilidad de FA (OR=1,36)[153]. De los SNP identificados, solamente la asociación con el rs2200733 ha sido replicada en cuatro estudios de cohortes independientes[151]. En un estudio de casos y controles, el rs2200733

Tabla 2. *Locus* polimórficos asociados al incremento de riesgo de desarrollar FA

Locus	Gen asociado	Función	SNPs	OR	Consecuencia
1q21	KCNN3	Codifica para un canal de K^+ responsable de IKCa.	rs13376333		La disminución de su función se asocia al acortamiento de la DPA, ↓ del PR atrial y predisposición a la fase de mantenimiento de la FA
16q22	ZFHX3	Gen supresor tumoral que promueve la supervivencia celular incrementando la expresión de la subunidad β del receptor de PDGF. Protege contra el estrés oxidativo.	rs2106261 rs7193343	1,21	-?
4q25	PITX2	Factor de transcripción expresado en corazón y pulmones; relacionado con la determinación de la asimetría derecha-izquierda	rs2200733	1,9	Incrementa el riesgo de recurrencia temprana y tardía.
			rs10033464	1,36	Incrementa el riesgo de recurrencia tardía.
			rs1750669		
			rs3853445		
			rs1906591	1,64	Incrementa el riesgo de eventos cardioembólicos
			rs4611994		Induce la expresión de la isoforma c de PITX, suprimiendo la formación de un nodo sinusal atrial izquierdo.

FA: fibrilación atrial o auricular. SNP: polimorfismo de nucleótido simple. DPA: duración del potencial de acción. PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas.

estuvo asociado con FA, observándose que del total de casos el 32,6% correspondía a la forma aislada, mientras que el 67,4% constituía otras formas clínicas[154]. Un estudio de mapeo del *locus* 4q25 identificó dos SNP nuevos (rs17570669, rs3853445) en personas de ascendencia europea. Cuando los SNP originales fueron combinados con estos dos SNP nuevos, el resultado fue una combinación de seis alelos de riesgo, observados en <1% de la población, asociándose con máximo riesgo de FA (OR=6,02; $p=1,2x10^{-36}$)[155]. Adicionalmente, los SNPs rs2200733 y rs10033464 son predictores de recurrencia temprana (<7 días; OR=1,99) y recurrencia tardía (OR=4,18) después de terapia ablativa[156]. Una quinta variante, rs1906591, fue asociada con riesgo de FA (OR=1,64; $p=9,2x10^{-12}$) y además fue predictor de eventos cardioembólicos[157]. En este estudio realizado en poblaciones europeas, la variante rs10033464 no pudo ser asociada con EVC.

El *locus* 4q25 está localizado en un área del genoma que es considerada desierta, es decir, una región intergénica sin ningún gen conocido. Sin embargo, este *locus* se encuentra en relación estrecha al gen *PITX2* (del inglés *paired-like homeodomain 2*), el cual codifica un factor de transcripción que se expresa en el corazón y los pulmones, y está involucrado en la determinación de la asimetría derecha-izquierda. En GWAS se correlacionaron los SNPs con la expresión de *PITX2*, obteniéndose que un nuevo genotipo rs4611994 se relaciona con la expresión de la isoforma c de *PITX2*. La isoforma PITX2c suprime la formación de un nodo sinusal atrial izquierdo y es crucial para la formación de los pliegues miocárdicos en las VPs[158], por lo que pudiera tener un papel relevante en las formas paroxísticas de FA y cuando la arritmia es generada por focos ectópicos de las VPs, aunque también podría ser relevante en las formas crónicas de la arritmia. Bajo condiciones fisiológicas en adultos, la expresión de PITX2c es mayor en el atrio izquierdo en comparación al derecho y ventrículos[159]. Un estudio experimental demuestra como la expresión de la PITX2c se encuentra disminuida en pacientes con FA sostenida, lo cual conduce a cambios en la expresión de canales de sodio y canales de potasio mediada en parte por $_{mi}$ARN. Además, estos eventos están en relación al remodelado eléctrico y estructural del atrio[160]. Sin embargo, no hay evidencias directas que asocien las variantes del *locus* 4q25 a cambios en la expresión de PITX2c en el corazón humano.

En el *locus* de susceptibilidad 16q22, se encuentran los SNPs rs2106261 y rs7193343 con un OR=1,21 para FA[161]. La asociación del rs2106261 fue replicada en un estudio de cohorte en una población de China[162]. En este *locus* se encuentra localizado el gen *ZFHX3* (*zinc finger homeobox 3*). El SNP afecta al intrón 1 de este gen, el cual no se ha podido implicar con enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, se ha demostrado que este gen supresor de tumor promueve la supervivencia ante el estrés oxidativo[163]. Por lo que puede ser determinante en el remodelado estructural del atrio en FA. Además, el producto de ZFHX3 denominado factor de unión a AT-1 es requerido para la activación del factor de transcripción POU1F1. Este factor de transcripción es capaz de interactuar con PITX2; sin embargo, aún se desconocen las implicaciones de esta asociación.

En el *locus* 1q21, un SNP rs13376333 confiere un mayor riesgo de FA aislada (OR=1,52) en poblaciones de origen europeo[164]. El rs13376333 se encuentra localizado en el intrón 1 del gen *KCNN3*, el cual codifica un canal de potasio responsable de la I_{KCa} (SK3 o KCa2.3). La inhibición farmacológica de la familia de canales KCNN resulta en el acortamiento de la DPA, la disminución del PR atrial y la predisposición a la fase de mantenimiento de la FA. Esto fue demostrado en un modelo de ectopias de origen en VPs[165]. Sin embargo, la expresión de este canal no se ve afectada en modelos de FA, pero sí la isoforma *KCNN2*. Los productos de ambos genes (*KCNN2* y *KCNN3*) se pueden co-ensamblar y formar complejos hetero-multiméricos, lo cual puede sustentar en parte los cambios electrofisiológicos.

Diversas condiciones inflamatorias coinciden con la aparición de FA[31]. Se han identificado polimorfismos del promotor del gen de IL-6, de los cuales la variante G174C se relaciona con una mayor elevación de marcadores inflamatorios e incidencia de FA en el post-operatorio de una cirugía cardíaca en comparación a los portadores de otros genotipos[166], también es predictiva de complicaciones de cirugía de revascularización coronaria[167]. Una variante del gen *NOS3*, el cual codifica la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), ha sido asociada con susceptibilidad a FA[168]. Además un meta-análisis indica que el polimorfismo 786T/C del promotor de la eNOS confiere protección para FA en pacientes caucásicos[169]. Sin embargo estos trabajos no cumplen con los criterios de validez de un estudio de asociación genómica, debido al diseño experimental, muestras pequeñas y falta de significancia estadística. Adicionalmente, en otro estudio de tipo casos y controles, se investigaron SNPs en otros genes de citocinas proinflamatorias incluyendo: *IL1A*, *TNF*, *IL1B*, *IL10*, e *IL18*, pero no se detectó alguna asociación significativa[170]. La aplicación clínica de las variantes comunes demostradas en GWAS asociadas al riesgo de desarrollar FA ha sido explorada recientemente[171]. Este meta-análisis indica que los SNPs de los *locus* 4q25 y 16q22 pueden ser empleados en la población general para estimar riesgo de FA, aunque en el caso de genes asociados a inflamación debe ser evaluada en estudios más grandes.

Variantes comunes asociadas a riesgo tromboembólico

La fisiopatología del tromboembolismo en FA es un proceso complejo y multifactorial. Se han descrito anormalidades en la hemostasia, fibrinólisis, endotelio y plaquetas. El estado protrombótico en FA parece ser aditivo e independiente de la presencia de factores de riesgo clínicos y ecocardiográficos. Una estratificación precisa mediante los puntajes de CHA_2DS_2-VASc o de Framingham, permite decidir entre antiagregación plaquetaria o anticoagulación (con warfarina, apixaban o dabigatran) para prevenir EVC y a su vez evitar eventos

hemorrágicos, como la hemorragias intracraneales (HIC), siendo el objetivo evitar la exposición de pacientes de bajo riesgo a los anticoagulantes[1-3].

Las anormalidades estructurales (por ejemplo, dilatación atrial o ventricular), enfermedad cardíaca valvular e IC congestiva, son características clínicas que se encuentran asociadas con EVC y tromboembolismo sistémico en FA, contribuyendo a los dos componentes de la clásica triada de Virchow (lesión de vasos sanguíneos y lentitud del flujo o estasis sanguínea)[172]. Las anormalidades de hemostasia, coagulación, plaquetas y endotelio cumplen con el tercer componente de la triada (constituyentes sanguíneos anormales), promoviendo trombosis atrial izquierda. Por otra parte, el eco contraste espontáneo (ECE) es una nube arremolinada de densidad variable, que puede ser detectada mediante ecocardiografía en condiciones de bajo flujo. Este fenómeno se relaciona con la agregación de eritrocitos mediada por fibrinógeno y no se previene por anticoagulación. Es un marcador de estasis causada por FA[2].

El estado protrombótico inducido por la FA puede involucrar diversos mecanismos, incluyendo: 1) anormalidades en marcadores inflamatorios; 2) remodelado estructural del atrio (cambios en el sistema de metaloproteinasas); 3) activación de plaquetas; y 4) cambios en los niveles de factores de crecimiento y del factor tisular (FT)[173]. La activación de las cascadas de la coagulación y fibrinólisis se ve influenciada en cierto grado por factores genéticos. Además, los polimorfismos genéticos pueden explicar el riesgo individual de desarrollar una reacción adversa (hemorragia) o ineficacia farmacológica (trombosis) con la anticoagulación oral[5].

1. *SNPs de fibrinógeno*: la conversión de fibrinógeno a fibrina da origen a la formación de fibrina protofibrilar. La estabilización del coágulo de fibrina en formación requiere de enlaces entre cadenas -γ y -α adyacentes por medio del factor XIIIa. El polimorfismo T331A del gen α-fibrinógeno afecta la interacción del factor XIIIa con el coágulo y ha sido relacionado con un incremento de la mortalidad e incidencia de EVC en pacientes con FA comparado con pacientes con ritmo sinusal. Otro polimorfismo localizado en el promotor del gen β-fibrinógeno, denominado A (G4577A; rs1800790), poseen niveles de fibrinógeno más elevados (~20-30%) que los portadores del alelo G. Estos pacientes tienen mayor riesgo de ECE y formación de trombos en atrio izquierdo en la presencia de FA[174].

2. *SNPs del factor XIII*: el factor de la coagulación XIII es una estructura tetramérica activada por calcio y trombina en la fase final de coagulación. La forma activa del factor XIII (XIIIa), cataliza la formación de puentes γ-glutamillisina entre la fibrina y el inhibidor de α_2-plamina, lo cual incrementa la resistencia de la fibrina a la degradación. Un polimorfismo común (G34T) en el exón 2 del gen F13A1 causa un cambio de valina a leucina en una posición cercana al sitio de clivaje por la trombina, lo cual facilita su activación conduciendo a un incremento de la formación y estabilización de la fibrina[175].

3. *SNP de la protrombina*: la variante A2540G (rs3136517), localizada en la región 3' no transducida del gen *F2*, está asociada con un incremento moderado de los niveles de protrombina y trombina, incrementado el riesgo general de eventos tromboembólicos. Sin embargo en FA, no se ha logrado demostrar una asociación significativa[5].

4. *SNP del factor V (Leiden)*: un polimorfismo en el gen *F5* (rs6025) es responsable de una mutación del factor V, el factor de riesgo genético más común para tromboembolismo venoso, y promueve la formación de coágulos ricos en fibrina al generar resistencia a la acción de la proteína C activada. Este polimorfismo es común en individuos de ascendencia europea y tiene una incidencia del 20-30% en pacientes con trombosis venosa. Sin embargo, la mayoría de los estudios no han encontrado una asociación con la incidencia de eventos isquémicos en pacientes con FA[5].

5. *SNP del factor VII*: un SNP (rs5742910) del gen *F7*, resulta en una inserción de 10 pb en su promotor, generando una disminución de su actividad, por lo tanto conduce a disminución de los niveles del factor VII. Este alelo puede conferir un bajo riesgo de EVC de carácter isquémico en FA[176].

6. *SNPs asociados a funcionalidad plaquetaria*: las plaquetas son importantes en la hemostasia primaria y su adhesión a la pared de vasos lesionados es mediada principalmente por la glicoproteína (GP) receptora de colágeno Ia/IIa, o el receptor del factor de von Willebrand (GP 1b/IX). El gen *ITGA2* que codifica a la integrina α2 posee un SNP (C67214C; rs1126643) que correlaciona con la densidad de la GPIa/IIa. El alelo T incrementa el potencial de agregación plaquetaria y tendencia a trombosis arterial, siendo predictor de eventos cardioembólicos[176].

Transcriptomas y redes de $_{mi}$ARN

El transcriptoma observado en FA involucra cambios en la expresión de genes de los diferentes constituyentes celulares del atrio (Tabla 3). El remodelado es una consecuencia de este proceso y desde el punto de vista fisiopatológico, como fue discutido previamente, los cambios en los niveles de ARN_m y expresión proteica de canales iónicos son responsables de la fase de mantenimiento y en muchos casos, actúan también como factores de iniciación de la FA (ver sección 5). Los $_{mi}$ARN son moléculas pequeñas de ARN (alrededor de 22 nucleótidos) que regulan la expresión de ARN_m mediante su asociación con el complejo RISC ("*RNA-induced silencing complex*"), y la unión a secuencias parcialmente complementarias localizadas en la región 3' no traducida del ARN_m blanco. Algunos $_{mi}$ARN ocasionalmente inducen cambios en la estructura de la cromatina de los promotores blanco, ya sea mediante modificación de histonas o cambios en la metilación de ADN[177]. En consecuencia, los $_{mi}$ARN orquestan la traducción del transcriptoma inducido en diversas condiciones, incluyendo FA. En este sentido se han involucrado los siguientes $_{mi}$ARN:

Tabla 3. $_{mi}$ARN relacionados con el remodelado atrial

miARN	Gen blanco	Función	Remodelado	
			Eléctrico	Mecánico
miR-1	KCNJ2 GJA1	↓ ARNm de Kir2.1, ↓ intensidad de IKI	x	
miR-26	KCNJ2	↓ intensidad de IKI	x	
miR-328	CACNA1C CACNB1	↓ densidad de canales de Ca+2 tipo-L en la membrana plasmática	x	
miR-133	KCNH2 KCNQ1	↓ corrientes IKr y IKs resultando en la prolongación del intervalo QT y arritmogénesis ventricular	x	x
miR-29	Múltiples isoformas de colágeno ELN	Disminuye la fibrosis e hipertrofia cardíaca		x
miR-30	CTGF			x
miR-133	TGFB1 TGFB1R CGTF			x
miR-208	MYH6			x
miR-590	TGFB1 TGFB1R			x

miARN: Micro-ARN.

1. La expresión de *miR-1* se encuentra reducida en un 86%. La densidad de la I_{K1}, ARN$_m$ de Kir2.1 y su expresión proteica se relacionó inversamente con miR-1[83], el cual se encuentra sobreexpresado (2,8 veces) en el miocardio de individuos con enfermedad coronaria junto a una disminución de la VC y ensanchamiento del QRS. En este modelo, no sólo se suprimió la expresión de *KCNJ2*, sino que la expresión de *GJA1* (codificador de Cx-43) también se vio afectada[178]. Por lo que es posible que la expresión de *GJA1* se vea afectada en FA, secundario a cambios en los niveles de miR-1.
2. El *miR-26* es capaz de regular positivamente la I_{K1} en FA. La expresión de miR-26 se encuentra deprimida en pacientes con FA, lo cual conduce a un incremento de la I_{K1} dado que su función es reprimir a *KCNJ2*. La región promotora de los genes de miR-26 es inhibida por el factor de transcripción NFAT, un factor que se encuentra regulado positivamente en FA.
3. El *miR-328* contribuye al remodelado eléctrico atrial al modular la expresión de genes de canales de Ca^{2+} tipo-L. Los niveles de miR-328 se encuentran elevados alrededor de 3,5 a 3,9 veces más en muestras de atrio izquierdo de pacientes con FA. Los genes *CACNA1C* y *CACNB1* son sus blancos potenciales[179].
4. El *miR-133*, al igual que miR-1, es un $_{mi}$ARN específico de tejido muscular. En modelos animales, la expresión de miR-133 es capaz de regular negativamente a los genes KCNH2 (I_{Kr}), KCNQ1 (I_{Ks}), lo cual conduce a la prolongación de intervalo QT y arritmogénesis ventricular. En FA es posible que la regulación negativa de miR-133 conduzca al acortamiento de la DPA, favoreciendo la expresión de KCNH2 y KCNQ1[178]. Por otra parte, se ha demostrado que miR-133 y miR-1 pueden afectar la expresión de HCN2 y HCN4 (genes codificadores de subunidades responsables de la corriente I_f). Los datos indican que miR-1/miR-133 actúan para limitar la expresión de HCN2/HCN4, por lo que la regulación negativa de estos $_{mi}$ARN puede inducir la reexpresión de HCN2/4 en corazones hipertróficos. Se ha especulado un incremento de la HCN2/I_f debido a una diminución de la expresión de miR-1 en FA[83]. El papel de la corriente "funny" (I_f) es evidenciado por los efectos inhibitorios sobre la actividad espontánea de miocitos aislados de VPs, sin embargo, no se ha indagado experimentalmente en FA[180].
5. Los $_{mi}$ARNs: *miR-29, miR-30, miR-133, miR-208 y miR-590* han sido involucrados en la promoción del remodelado estructural[181]. En personas con hábito tabáquico prolongado o uso de productos con nicotina (parches o chicles), estuvieron asociados con casos graves, algunas veces fatales, de FA. En estos pacientes, así como *in vitro*, se demostró que la nicotina es capaz de promover la producción de colágeno e inducir fibrosis atrial. La regulación negativa de miR-133 y miR-590 fue un factor crucial de la respuesta profibrótica al incrementar la expresión de TGF-β1 y su receptor tipo II[182]. Adicionalmente, la disminución de los niveles de miR-29 (regulador negativo de la expresión de colágeno y elastina), miR-30 y miR-133 (reguladores negativos de CGTF), y miR-208 (regulador de la expresión del gen *MYH6*) son considerados como eventos promotores de la fibrosis tisular e hipertrofia cardíaca[178,181].

Medicina individualizada y personalizada

El incremento de la expectativa de vida y los recientes avances en el tratamiento de las enfermedades cardíacas agudas ha resultado en un incremento de los pacientes que padecen de IC, y por consiguiente de FA. En la actualidad, según la guías de las sociedades americanas y europeas (AHA/ACC/HRS/ESC)[1-3], el manejo de FA se resume en dos aspectos básicos. En primera instancia se debe decidir entre control de ritmo o control de frecuencia cardíaca. El control de ritmo implica que mediante terapias farmacoló-

gicas, técnicas de ablación mediada por catéter o técnicas quirúrgicas (procedimiento MAZE/mini-MAZE), se busca lograr la cardioversión definitiva a ritmo sinusal. Por el contrario, el control de frecuencia acepta la persistencia de la arritmia, teniendo como objetivo fundamental mantener la respuesta ventricular en un rango fisiológico. El segundo aspecto, consiste en determinar la mejor estrategia para prevenir la consecuencia más devastadora de la arritmia, los EVC. En este sentido, existen métodos y biomarcadores que pueden guiar la categorización de riesgo tromboembólico y así decidir entre no-anticoagulación, antiagregación o anticoagulación definitiva. A pesar de estos grandes avances, la efectividad y el éxito de la cardioversión farmacológica es muy limitado[183], las drogas antiarrítmicas son incapaces de prevenir efectivamente las recurrencias de FA[184], la prevención de EVC requiere de anticoagulación que expone al paciente a un riesgo de hemorragia potencialmente fatal[8], la técnicas de ablación por radiofrecuencia varían ampliamente en eficacia y pueden traer consigo efectos secundarios graves[12], y el riesgo quirúrgico del procedimiento MAZE hace que sólo sea reservado para pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca por otras causas, además de que su eficacia también varía ampliamente[13].

El concepto de medicina personalizada fue desarrollado inicialmente para enfermedades de carácter monogénico. En estos pacientes, el genotipo puede guiar tanto conductas preventivas como terapéuticas. A pesar de que los algoritmos oficiales para la toma de decisiones en FA incluyen elementos como la clasificación temporal de la arritmia (paroxística o persistente), edad del paciente, presencia de comorbilidades y un sistema de puntos predictores de EVC, estos parámetros no reflejan necesariamente la naturaleza y el grado de cambios electrofisiológicos del atrio limitando la efectividad de las intervenciones terapéuticas. Además, en muchos casos no explican la predisposición al desarrollo de la arritmia, limitando las intervenciones preventivas y no constituyen marcadores de respuesta a la terapia farmacológica.

Para desarrollar una terapia individualizada en FA se deben tomar en cuenta tres aspectos fundamentales (Figura 5):

1. Plantear una clasificación de la arritmia basada en los cambios electrofisiológicos y morfológicos del atrio, así como en biomarcadores específicos.
2. Precisar y colocar en balance los componentes genéticos (ya sean mutaciones, SNPs específicos)/ componentes ambientales (enfermedad cardíaca previa, diabetes mellitus, condiciones pro-inflamatorias), que definen la susceptibilidad y dirigen la persistencia de FA.
3. Incluir los marcadores genotípicos predictores de respuesta a los fármacos de anticoagulación y antiarrítmicos (farmacogenómica).

Biomarcadores

La clasificación de la FA con base en marcadores específicos que indiquen la gravedad de la progresión del remodelado atrial, así como la determinación de la contribución de cada factor promotor, es relevante para dirigir intervenciones precoces y escoger la terapéutica más adecuada en cada caso. El péptido-N-procolágeno tipo III (PNPIII), la interleucina-6 (IL-6), la PCR ultrasensible, el PNB, la renina, la aldosterona y la troponina I (cTnI) han sido estudiados para tal fin[185,186]. Entre éstos, sólo los niveles séricos del PNPIII (>0,72 U/mL) fueron predictores de recurrencias a los 24 meses después de la cardioversión, lo cual estuvo en relación a fibrosis de la cavidad atrial (OR=2,61). En pacientes con niveles séri-

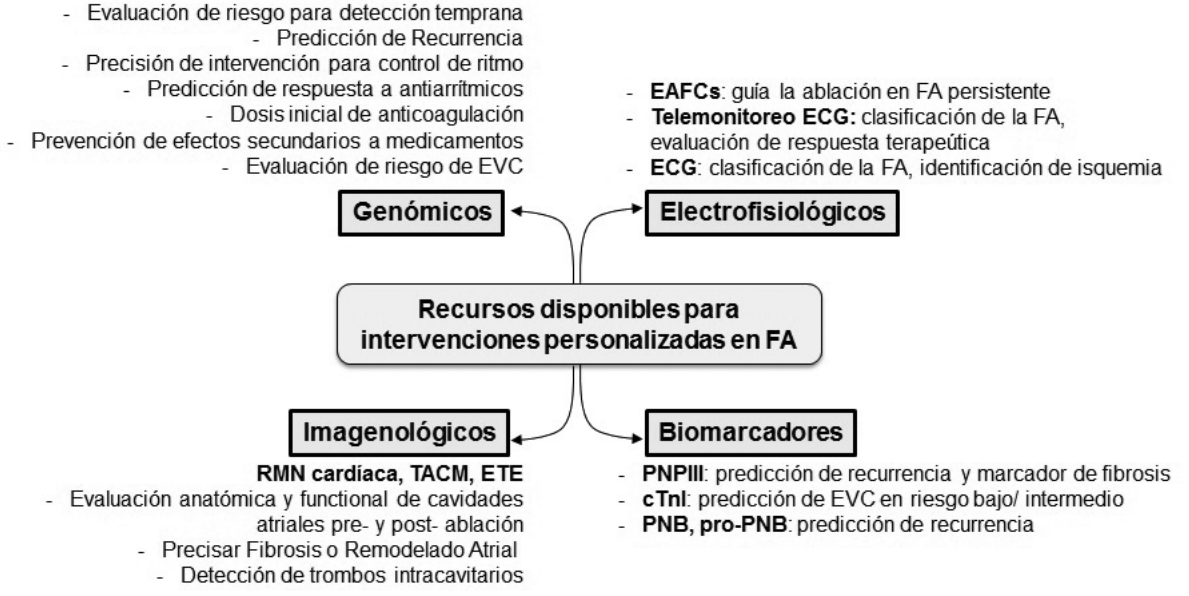


Figura 5. Resumen de los recursos actuales disponibles para un manejo personalizado e individualizado de la fibrilación atrial (FA). EAFCs: electrogramas auriculares complejos y fraccionados. FA: fibrilación atrial. ECG: electrocardiograma. EVC: enfermedad vásculocerebral. RMN: resonancia magnética nuclear. TACM: tomografía axial computada multicorte. ETE: ecocardiograma transesofágico. PNPIII: pro-péptido N-terminal de procolágeno tipo III. cTnI: troponina I cardíaca. PNB: péptido natriurético cerebral.

cos de PNPIII altos, candesartán no es capaz de prevenir en forma efectiva la recurrencias de FA a los 24 meses de seguimiento[187]. Hasta ahora el PNPIII es el único biomarcador propuesto para detectar la presencia de fibrosis de la cavidad atrial; sin embargo, su utilidad en el manejo de la FA aún no ha sido determinada.

La cTnI ha sido empleada como un marcador clásico de necrosis miocárdica. En trabajos recientes se ha demostrado como los niveles séricos de la cTnI se pueden emplear en la estratificación de riesgo de pacientes con FA[186]. La probabilidad de EVC y mortalidad vascular se relacionan de forma independiente con los niveles de cTnI, incrementando 2,09%/ año y 6,56%/año, respectivamente, con unos niveles séricos ≥0,040µg/L. La cTnI también fue predictor de eventos hemorrágicos mayores. La cTnI y el NT- pro-PNB poseen valor pronóstico aditivo a la información proporcionada por los puntajes de CHADS2 y CHA2DS2-VASc para la ocurrencia de EVC y embolismo sistémico. En este sentido, un grupo de pacientes estratificados como de bajo riesgo mediante los sistemas de puntos y con biomarcadores elevados tienen una mayor tasa de eventos trombo-embólicos que pacientes con un puntaje elevado y biomarcadores negativos[188]. La elevación de cTnI puede ser explicada por micro-embolización generadora de isquemia coronaria microvascular o disfunción del atrio izquierdo debido a una mayor fibrosis.

El PNB y el pro-PNB son marcadores cardíacos de IC, por lo tanto son predictores de aparición de FA en enfermedades cardiovasculares que cursan con disfunción ventricular y dilatación de cavidades atriales. A pesar de no constituir indicadores de remodelado atrial y gravedad de dilatación atrial, sí son marcadores de recurrencia de FA post-cardioversión, particularmente, en pacientes con IC. Los niveles de PNB >200 pg/mL son predictores de recurrencia de FA a los 6 meses con sensibilidad del 80% y especificidad del 86%. No obstante, en pacientes con FA persistente, mientras mayor es la disminución de los niveles de PNB a los 30 minutos post-cardioversión, también es mayor la recurrencia. Es posible que la elevación de PNB asociada a FA se deba a disfunción ventricular izquierda inducida por la arritmia *per se*, explicando además por qué no hay correlación con la duración de la FA. En este estudio, el diámetro del atrio izquierdo mostró una relación negativa con los niveles basales de PNB[189]. Niveles de NT-pro-PNB >900 pg/mL son predictivos de recurrencia y falla de cardioversión inicial en pacientes con FA aislada[190]. En un estudio realizado en 43 pacientes con FA persistente sin síntomas de IC y función sistólica conservada, los niveles basales de PNB y NT-pro-PNB se encontraban elevados, y la cardioversión a ritmo sinusal estuvo asociada con una disminución significativa de PNB pero no de NT-pro-PNB, y ninguno de los dos marcadores fue predictor de recurrencias a los 18 meses de seguimiento[191].

Marcadores imagenológicos

Los estudios de imágenes permiten la identificación de condiciones que predisponen al desarrollo y perpetuación de la FA, como disfunción del ventrículo izquierdo y enfermedad cardíaca valvular. Además, se obtiene información para refinar las estrategias de prevención de EVC y caracterizar el substrato arritmogénico, lo que puede mejorar el resultado de terapias específicas, como los procedimientos de ablación por radiofrecuencia[192].

1. *Evaluación de la anatomía atrial*: las técnicas de imagenología 3-dimensionales, como la ecocardiografía transesofágica 3-D (ETE), la tomografía axial computarizada multidetector (TACM) y la resonancia magnética cardíaca (RMNC), son los métodos más precisos en la evaluación de los aspectos anatómicos del atrio[192]. Los cambios en las dimensiones del atrio izquierdo son marcadores de remodelado estructural del atrio, lo cual es evaluado comúnmente mediante ecocardiografía transtorácica (ETT). El volumen puede ser estimado en 2-dimensiones mediante el método de Simpson, la técnica de área-longitud o la aproximación de elipsoide alargado. Sin embargo, estas técnicas en 2-D carecen de precisión, dado que introducen suposiciones o aproximaciones geométricas en el cálculo de las dimensiones del atrio izquierdo.
2. *Evaluación de la función atrial*: puede ser dividida en tres fases: reservorio, conductora y contráctil. Los cambios del volumen atrial izquierdo en cada fase pueden ser medidos con ETE, TACM, RMNC[193]. La función de reservorio, refleja el llenado atrial durante la sístole del ventrículo izquierdo, es evaluada por la diferencia entre su volumen máximo (al final de la relajación isovolumétrica, antes de la apertura de la válvula mitral) y su volumen mínimo (al final de la diástole ventricular), y es expresado como porcentaje del volumen atrial izquierdo mínimo. La función conductora es evaluada por la diferencia entre el volumen atrial izquierdo máximo y su volumen al comienzo de la contracción atrial (marcado por el final de la onda P en el ECG) y puede ser expresado como un porcentaje del volumen atrial izquierdo máximo. Finalmente, la función contráctil es evaluada al calcular la diferencia entre el volumen del atrio izquierdo al comienzo de la contracción atrial y su volumen mínimo, siendo expresada como un porcentaje de su volumen al inicio de la contracción atrial. Por otra parte, algunos índices ecocardiográficos como el pico de velocidad de onda A transmitral, relación E/E' (pico de velocidad de onda E transmitral y pico de velocidad anular mitral septal en diástole temprana), velocidad A' (velocidad tisular al final de la diástole en el anillo mitral septal) y deformidad del atrio izquierdo, han sido empleados en la estimación de las propiedades miocárdicas del atrio izquierdo.
3. *Evaluación de condiciones predisponentes*: el ETT es la modalidad imagenológica que es empleada en la evaluación inicial de los pacientes con FA. Sin embargo, la RMNC, TACM, y pruebas con moléculas radiomarcadas ofrecen información adicional que ayuda a afinar el diagnóstico de patologías cardíacas. En el caso de las valvulopatías, la RMNC permite evaluar

la morfología valvular, así como las consecuencias hemodinámicas y funcionales de la disfunción valvular con una medición más precisa de los volúmenes cardíacos y caracterización tisular[194]. La enfermedad coronaria o cardiopatía isquémica debe ser excluida en FA de nueva aparición en pacientes cuya evaluación de riesgo indique un alto *pre-test* para este diagnóstico. Algunas modalidades de imágenes no-invasivas permiten la evaluación directa de la oclusión de las arterias coronarias (imagen anatómica) o las consecuencias hemodinámicas de una placa obstructiva (imagen funcional). En el primer caso, la TACM provee información acerca del tamaño de la placa, composición y remodelado arterial, y es de elección en pacientes de riesgo bajo o intermedio[195]. La isquemia miocárdica puede ser evaluada mediante RMNC, tomografía de emisión de positrones, y ecocardiografía de estrés con una sensibilidad y especificidad que puede variar entre un 80% y 90%[196]. Por otra parte, a pesar que el ETT de 2-D es el pilar en la evaluación de pacientes con IC, la ecocardiografía 3-D y ecocardiografía con contraste pueden aportar información más precisa acerca de la hemodinámica y mecánica ventricular[197]. Es necesario destacar que la RMNC es ahora el estándar de oro no invasivo en la cuantificación de los volúmenes y masas cardíacas, estimación de la fracción de eyección, y caracterización tisular. No obstante, los estudios de imágenes deben individualizarse según la historia del paciente y la experticia local.

4. *Marcadores de fibrosis*: la demostración de fibrosis atrial puede ser un predictor de respuesta terapéutica. El rastreo de marcas ("*speckle tracking*") ecocardiográfico es una técnica que permite evaluar la deformación del atrio izquierdo en enfermedad de la válvula mitral, donde altos grados de deformabilidad atrial se correlaciona con bajo grado de fibrosis[198]. Por otra parte, algunas técnicas de imágenes emergentes han permitido la identificación y cuantificación de la fibrosis del atrio izquierdo[199]. La capacidad para caracterizar el tejido miocárdico con alta resolución espacial es única de la RMNC. El gadolinio-ácido dietilentriaminopentaacético ("DTPA") es un agente de contraste paramagnético que ha sido usado para delinear áreas de espacio extracelular expandido. La presencia de fibrosis del atrio izquierdo, evaluada mediante la captación de contraste tardía de gadolinio, ha sido relacionada con el éxito de la terapia de ablación guiada. Con una técnica especial basada en la intensidad de pixeles, se pueden identificar y cuantificar las regiones captadoras del miocardio atrial. Un grado de captación en la pared atrial amplio (>15%) está asociado con una mayor recurrencia de FA post-ablación (OR=4,88), mientas que si la captación es leve está asociada con la reversión del remodelado estructural y funcional post-ablación.
5. *Guiando la anticoagulación*: la terapia de anticoagulación clásicamente ha sido dirigida en función de la evaluación del riesgo tromboembólico. A parte de la demostración de trombos en el apéndice atrial izquierdo, algunos marcadores como una velocidad de llenado del atrio izquierdo ≤20 cm/seg y otros de la RMNC, constituyen marcadores independientes de EVC[200]. Estos marcadores son relevantes en la decisión sobre cuando realizar la cardioversión. Por otra parte, la oclusión o cierre del apéndice atrial izquierdo (sitio de formación de trombos en el 90% de los casos de FA no valvular) con dispositivos especiales (Watchman, PLAATO o Amplatzer) permite disminuir el riesgo de eventos tromboembólicos en un 60-90%[201]. La susceptibilidad a este procedimiento puede ser definida mediante imágenes pre- e intra-procedimiento[202].
6. *Guiando la terapia de ablación*: las técnicas de imágenes son empleadas antes, durante y después de la terapia de ablación. El ETT sirve para identificar los pacientes menos probables de experimentar una respuesta favorable a la ablación, por ejemplo, si el tamaño del atrio izquierdo es grande. La TACM y la RMNC ofrecen información anatómica del atrio izquierdo y las VPs, que es importante en la planificación del procedimiento dado que la variabilidad anatómica normal de estas estructuras es elevada[203]. Además, la RMNC puede determinar el grado de fibrosis del atrio izquierdo y predice la eficacia terapéutica del procedimiento. En el caso de técnica intra-procedimiento, los sistemas de navegación integran la información anatómica aportada por la TACM y RMNC que es adquirida antes de la ablación con el mapeo electroanatómico punto por punto del atrio izquierdo[204]. La ecocardiografía intracardíaca, en la cual el transductor es posicionado dentro del atrio derecho, se emplea para guiar la punción transeptal y permite la integración en tiempo real de los datos obtenidos mediante el eco intracardíaco, la TACM (pre-ablación) y el mapeo electrofisiológico intra-procedimiento[205]. Otras técnicas en fase de experimentación incluyen la angiografía rotacional del atrio izquierdo, para eliminar las variaciones de los estudios pre- ablación en la estimación de las dimensiones atriales atribuibles a condiciones de carga y ritmo, y la guía de catéteres mediante RMN como una alternativa a la fluoroscopia[206]. Por último, la imagenología cardíaca permite la identificación de complicaciones peri-ablación, como perforación y taponamiento cardíaco (1%) y estenosis de las VPs (1,5%), y determinación de la respuesta terapéutica[192].

Marcadores electrofisiológicos

El ECG convencional sólo permite el diagnóstico inicial de FA y no provee información acerca del substrato arritmogénico, aunque un estudio indica que la presencia de líneas fibrilatorias finas (<1mm de amplitud) refleja el remodelado estructural y eléctrico del atrio, siendo inclusive predictor de EVC[207]. El mapeo electrofisiológico del atrio no sólo ayuda en el estudio de la electrofisiología atrial, sino que puede guiar la terapia de ablación. Clásicamente, el aislamiento de las VPs ha sido la aproximación inicial en la terapia ablativa de la FA paroxística. Sin embargo,

la terapia guiada mediante electrogramas ha sido adoptada ampliamente en pacientes cuyo aislamiento de las VPs fue inefectivo o la FA ha sido persistente[208]. Los electrogramas fraccionados pueden ser relativamente simples con sólo dos deflexiones por ciclo o más complejos, en algunos casos desplegando "actividad eléctrica continua" a lo largo de todo el ciclo. En todos los casos, el fraccionamiento refleja diferencias en el tiempo de activación dentro del área sensada por el electrodo. Sin embargo, el grado de fraccionamiento no es necesariamente diagnóstico de la gravedad del substrato de FA, dado que potenciales dobles y largos pueden significar la presencia de una línea de bloqueo arritmogénico que puede causar conducción reentrante, mientras el fraccionamiento complejo puede en algunos casos sólo reflejar disincronía local dentro de ondas de fibrilación, sin efectos sobre el patrón de activación general[209]. A pesar de esto, la localización de electrogramas atriales fraccionados complejos (EAFCs; definidos como 2 ó más deflexiones con una longitud de ciclo promedio ≤120 mseg y voltaje ≤0,15 mV) en el *septum* interatrial, VPs, PG y el techo del atrio izquierdo son frecuentes en pacientes con FA paroxística y crónica. Los EAFCs corresponden a oscilaciones de ciclo corto y muy baja amplitud. La ablación de áreas con este comportamiento resulta en la restauración del ritmo sinusal en el 91% de los pacientes después de un año de seguimiento y en la prevención efectiva de EVC[210]. El análisis de los EAFCs puede proveer una idea acerca del mecanismo arritmogénico, mediante la medición de la frecuencia dominante, pico de amplitud de la frecuencia dominante, y determinación de la desviación media y estándar del espectro normalizado[211]. De estos parámetros, la desviación media del espectro normalizado es la que mejor se relaciona con el grado de persistencia de la arritmia.

Genómica en la práctica clínica: prevención de FA y EVC

Ensayos clínicos y meta-análisis han comprobado como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de receptores de angiotensina II, las estatinas y los antagonistas de receptores β-adrenérgicos pueden ser efectivos (dependiendo del escenario clínico) en la prevención de FA ante la exposición a factores de riesgo cardiovascular[1-3]. Sin embargo, no han sido definidas acciones farmacológicas específicas para pacientes con susceptibilidad definida genéticamente. Probablemente, hasta que no sea establecido con claridad el papel fisiopatológico de las variantes comunes, el uso de esta información puede quedar restringido al monitoreo continuo con la finalidad de detectar la arritmia lo más temprano posible y así realizar intervenciones definitivas con una mayor tasa de éxito. En este sentido, la información genómica puede ser empleada actualmente en la evaluación de riesgo de EVC isquémicos, riesgo de FA posterior a cirugía cardíaca, y respuesta a la terapia de ablación.

El descubrimiento de múltiples SNPs asociados a FA plantea la posibilidad de realizar medidas de prevención primaria y secundaria en pacientes con genotipos susceptibles independientemente de la exposición a factores de riesgo convencionales. La expresión clínica de la arritmia puede variar ampliamente, en un estudio de GWAS fueron analizados alrededor de 300.000 SNPs en 5000 pacientes con EVC isquémicos y 30.000 controles[212]. Los SNPs del *locus* 4q25 estuvieron asociados con EVC de origen cardioembólico y de origen desconocido "criptogénico" (OR=1,54 y 1,23). La conexión de estas variantes con la incidencia de EVC de carácter criptogénico plantea el siguiente interrogante: ¿estos casos se deben a FA no diagnosticada u a otra implicación del *locus* estudiado? En este sentido, unidades de telemetría móviles indican que el 25% de los pacientes diagnosticados con EVC criptogénico padecen de FA[213]. En contraste, dos estudios muestran que la asociación con EVC de las variantes del *locus* 4q25 es restringida a EVC de origen cardioembólico en poblaciones europeas[157,214]. En un estudio de asociación en una población de China, el rs2200733 no fue marcador de riesgo de ECV isquémicos de forma significativa, un SNP que se había mostrado como buen predictor en otros trabajos[215]. Una aproximación adecuada en los pacientes con EVC criptogénico y portadores de SNPs de susceptibilidad, sería el monitoreo continuo del ritmo cardíaco que logra precisar la presencia de FA, lo cual permitiría intervenciones terapéuticas tempranas, como ofrecer anticoagulación oportuna. Sin embargo, esta estrategia debe restringirse dependiendo del SNP y de la población en cuestión.

La FA postoperatoria es un evento adverso de la cirugía cardíaca, con una incidencia estimada entre un 25-40%[1]. Según dos estudios de cohorte, algunas variantes del *locus* 4q25 (rs2200733, rs13143308) pueden predecir la aparición de FA posterior a cirugía de *bypass* aortocoronario (OR=2,14 y 1,75; respectivamente), aunque no de EVC isquémicos post-cirugía[215]. En otro trabajo, se confirma la asociación con FA post-quirúrgica, donde el uso pre-operatorio de bloqueantes β-adrenérgicos (βB) incrementa el riesgo en los portadores de estos de SNPs[216]. Esta observación es divergente de las estrategias de prevención actuales, ya que precisamente los βB constituyen una estrategia preventiva de FA post-cirugía cardíaca[217]. No se conocen las causas de estas interrelaciones, pero considerando que las variantes del *locus* 4q25 pueden afectar al factor PITX2 y el desarrollo de los pliegues miocárdicos de las VPs, es posible que las respuesta en estas regiones a los fármacos sea diferentes. El genotipo en estos casos puede guiar a una mejor estrategia preventiva al seleccionar sotalol o amiodarona como alterativas preventivas. Las variantes también pueden ser empleadas de rutina en la predicción de FA a corto plazo y así planificar los cuidados post-operatorios, definiendo mejor los pacientes de alto riesgo.

La recurrencia de FA post-ablación atrial es relativamente frecuente en pacientes con FA persistente y refractaria a tratamiento farmacológico. En 195 pacientes con FA persistente o paroxística refractaria a tratamiento que fueron sometidos a terapia de ablación, la determinación

de los SNPs rs2200733 y rs10033464 fue predictora de recurrencia después de seis meses de seguimiento[156]. En pacientes que son sometidos a terapia de ablación, el monitoreo electrocardiográfico transtelefónico ha mostrado efectividad similar al monitoreo Holter en la detección de recurrencias de FA a corto plazo, la cual puede alcanzar un 50% de los pacientes asintomáticos[218]. Este telemonitoreo estrecho puede ser aplicado y posiblemente restringido a pacientes con susceptibilidad genética, para así detectar la recurrencia oportunamente.

Farmacogenómica cardiovascular

Los SNPs de los cromosomas 4q25, 16q22 y 1q21 han sido estudiados para determinar si la respuesta a antiarrítmicos es dependiente del genotipo. En pacientes de raza caucásica, una respuesta efectiva fue definida prospectivamente si el paciente permanecía con la misma droga antiarrítmica por un mínimo de seis meses con una reducción ≥75% de FA sintomática recurrente. De las variantes comunes, el SNP rs10033464 (4q25) fue un predictor independiente de las variables clínicas para mal control de ritmo (39% de recurrencia, OR=4,3)[219].
En un estudio de asociación, se identificaron dos variantes comunes en el gen *ADRB1* (codificador del receptor β_1-adrenérgico), relacionadas con el control de frecuencia ventricular en respuesta al tratamiento de la FA[220]. El polimorfismo G389R, estuvo asociado con una respuesta adecuada a la terapia de control de frecuencia. Esta variante es perdedora de función y afecta la capacidad del receptor de inducir la disociación de proteínas G en respuesta a la estimulación adrenérgica. La variante homocigótica Ser49 también se relacionó con una respuesta favorable. La combinación de ambas variantes fueron predictores de respuesta a los bloqueadores β-adrenérgicos, bloqueadores de canales de calcio y digoxina, además del uso de bajas dosis de estos medicamentos.
El gen *ACE* está localizado en el cromosoma 17q23.3 y codifica a la enzima convertidora de angiotensina. En el intrón 16, se ha reportado un polimorfismo que consiste en la inserción (I) o una deleción (D) de una secuencia de 287pb, lo cual resulta en tres genotipos: homocigotos D/D, I/I, y heterocigoto I/D. El polimorfismo I/D ha sido asociado con enfermedades cardiovasculares como HTA, infarto de miocardio, miocardiopatía dilatada, e hipertrofia de ventrículo izquierdo[221]. Los individuos que son homocigotos para el alelo D tienen los mayores niveles de la enzima, seguidos por los genotipos I/D y I/I. En el caso de FA, no se ha logrado establecer de forma significativa una relación entre los polimorfismos de *ACE* y riesgo de enfermedad, a excepción de la FA asociada a hipertensión arterial (OR=2,3)[22]. Ahora bien, si se toma en cuenta que el bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) parece ser más eficiente en prevenir el inicio de FA en IC y no en algunos pacientes con hipertensión[223], se obtienen conclusiones relevantes en el área de farmacogenómica. La incidencia de FA en hipertensión es menor que en IC y post-infarto de miocardio. Es posible que el genotipo DD juegue un papel relevante en condiciones asociadas a bajo o mediano riesgo de FA al amplificar el remodelado atrial y no sea relevante en condiciones que conduzcan a un remodelado atrial acentuado. Por el contrario, los genotipos I/D e I/I pueden ser determinantes mayores en estas circunstancias, siendo factores limitantes o protectores del remodelado atrial. El genotipo D/D amplifica de forma significativa el grado de remodelado inducido por HTA, promoviendo FA persistente o permanente, siendo en estos pacientes el bloqueo del eje RAA más efectivo que en otros polimorfismos.

Farmacogenómica de la anticoagulación

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) compiten por la epóxido reductasa, disminuyendo la cantidad de vitamina K reducida, la cual es requerida para la carboxilación de los factores de la coagulación II, VII, IX, X y las proteínas C, S y Z. Los AVK se caracterizan por una farmacología con marcada variabilidad inter- e intra-pacientes. El efecto de los cumarínicos depende de su metabolismo hepático, el cual es catalizado por el sistema citocromo (CYP) 450, particularmente la isoforma CYP2C9. El alelo CYP2C9*1 es el considerado como secuencia de referencia, mientras los alelos CYP2C9*2 (R144C; rs1799853) y CYP2C9*3 (I359L; rs1057910) son las variantes presentes en un 12% y 8% de la población de raza caucásica, respectivamente. Los pacientes con estas variantes muestran un metabolismo disminuido del enantiómero S-warfarina (el enantiómero más activo), incrementando el riesgo de eventos hemorrágicos, como HIC[5]. Otra variante (rs2108622), esta vez de la CYP4F2, tiene también una menor actividad catalítica de la enzima, y se ha relacionado con la dosis efectiva de acenocumarol[224]. El gen *VKORC1*, el cual codifica la subunidad 1 de la epóxido reductasa, posee SNPs en la regiones regulatorias que correlacionan con la respuesta AVK[225]. Un SNP en la región promotora (rs9923231) y otro en el intrón 1 (rs9934438) de este gen, predicen con exactitud la dosis de warfarina, siendo biomarcadores que pueden guiar la dosificación de este fármaco[226]. Además, el efecto de estos SNPs pueden estar exacerbados por la combinación de otros polimorfismos, como el SNP del gen *CALU* (rs1043550), el cual codifica un inhibidor de la carboxilación dependiente de vitamina K[227]. La significancia de estos polimorfismos para explicar parte de la elevada variación del metabolismo de la warfarina, fue confirmada en un estudio de GWAS[228].
La utilidad de los AVK en la prevención de EVC ha sido debatida en los últimos años con el surgimiento de múltiples anticoagulantes de uso más sencillo y sin la necesidad de monitorización de la acción del fármaco. Por ejemplo, el dabigatran es un inhibidor de la trombina que está asociado con una menor tasa de EVC en comparación a la warfarina cuando el control de la anticoagulación es sub-óptimo. En un estudio reciente

se comparó si la dosificación de warfarina guiada por genotipo mejoraba la eficacia de este fármaco y de tal forma constituía una mejor aproximación costo-beneficio en comparación al dabigatran. Usualmente el tiempo en el cual el paciente mantiene el INR dentro del rango terapéutico es de ~65% y puede incrementar hasta un ~80% cuando se emplea el genotipo para guiar la dosificación. En este sentido, el mantenimiento temporal del INR dentro del rango en >77% guiado mediante genómica ofrece el mismo beneficio que la terapia con dabigatran a un costo significativamente menor[229].

Conclusiones

La arritmogénesis en FA está relacionada con elementos desencadenantes que inducen la persistencia de un patrón de conducción fibrilatoria sólo cuando los substratos de mantenimiento están presentes. La complejidad del fenómeno de reentrada y generación de actividad ectópica se refleja en la limitación de nuestras técnicas actuales para caracterizarlas y plantear estrategias terapéuticas más eficaces. Los diversos factores de riesgo cardíacos y extracardíacos han marcado un paradigma en el manejo actual de la FA. La inminente ola del conocimiento del genoma humano, así como la identificación de SNPs asociados a enfermedad y de transcriptomas específicos que son definitorios del fenómeno de remodelado tisular, ha traído consigo un nuevo abordaje de condiciones crónicas, y en el caso de la FA, amenaza con romper dicho paradigma. La caracterización del genotipo a un nivel tanto individual como poblacional puede ayudar a facilitar la estratificación de riesgo de desarrollar FA, determinar la morbilidad relacionada, guiar la dosificación de medicamentos y predecir su eficacia, así como establecer medidas preventivas tempranas. La medicina personalizada requiere de la integración de información clínica, caracterización fisiopatológica, hallazgos genómicos y fenotipo molecular (biomarcadores). La complejidad en la interrelación de estos factores hace que algunos autores conceptualicen dicho abordaje de las enfermedades poligénicas complejas como utópico, y sin una buena relación costo-beneficio[230]. El reto para el siglo XXI en el manejo de la FA es romper las fronteras entre estas disciplinas, obteniendo aplicabilidad basada en un nivel de evidencia apropiado.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Cátedra de Fisiología Normal de la escuela 'Luis Razetti' por su apoyo en la realización y publicación de este manuscrito.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 2006;114(7):e257-354. Epub 2006/08/16.
2. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA, 3rd, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011;123(1):104-23. Epub 2010/12/22.
3. Estes NA, Halperin JL, Calkins H, Ezekowitz MD, Gitman P, Go AS, et al. ACC/AHA/Physician Consortium 2008 Clinical Performance Measures for Adults with Nonvalvular Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and the Physician Consortium for Performance Improvement (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration with the Heart Rhythm Society. J Am Coll Card 2008;51(8):865-84. Epub 2008/02/26.
4. Lubitz SA, Yi BA, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation. Cardiol Clin 2009;27(1):25-33, vii. Epub 2008/12/30.
5. Lopez-Cuenca A, Marin F, Roldan V, Gonzalez-Conejero R, Hernandez-Romero D, Valdes M, et al. Genetic polymorphisms and atrial fibrillation: Insights into the prothrombotic state and thromboembolic risk. Ann Med 2010;42(8):562-75. Epub 2010/08/05.
6. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ (Clinical research ed). 2011;342:d124. Epub 2011/02/02.
7. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. Stroke 2005;36(7):1588-93. Epub 2005/06/11.
8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010;138(5):1093-100. Epub 2010/03/20.
9. Nattel S. Experimental evidence for proarrhythmic mechanisms of antiarrhythmic drugs. Cardiovasc Res. 1998;37(3):567-77. Epub 1998/07/11.
10. Nair GM, Nery PB, Diwakaramenon S, Healey JS, Connolly SJ, Morillo CA. A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2009;20(2):138-44. Epub 2008/09/09.
11. Callahan TDt, Di Biase L, Horton R, Sanchez J, Gallinghouse JG, Natale A. Catheter ablation of atrial fibrillation. Cardiol Clin. 2009;27(1):163-78, x. Epub 2008/12/30.
12. Dewire J, Calkins H. State-of-the-art and emerging technologies for atrial fibrillation ablation. Nat Rev Cardiol 2010;7(3):129-38. Epub 2010/02/25.
13. Lee R, Kruse J, McCarthy PM. Surgery for atrial fibrillation. Nat Rev Cardiol 2009;6(8):505-513. Epub 2009/07/28.

14. Lubitz SA, Benjamin EJ, Ruskin JN, Fuster V, Ellinor PT. Challenges in the classification of atrial fibrillation. Nat Rev Cardiol 2010;7(8):451-60. Epub 2010/06/23.
15. Sharma S, Lardizabal J, Monterroso M, Bhambi N, Sharma R, Sandhu R, et al. Clinically unrecognized mitral regurgitation is prevalent in lone atrial fibrillation. *World J* Cardiol 2012;4(5):183-7. Epub 2012/06/02.
16. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. J Am Coll Card 2004;43(1):47-52. Epub 2004/01/13.
17. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. Am Heart J 2005;149(3):489-96. Epub 2005/05/03.
18. Kato T, Yamashita T, Sagara K, Iinuma H, Fu LT. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. Circ J 2004;68(6):568-72. Epub 2004/06/01.
19. Kannel WB, Benjamin EJ. Current perceptions of the epidemiology of atrial fibrillation. Cardiol Clin 2009;27(1):13-24, vii. Epub 2008/12/30.
20. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994;271(11):840-4. Epub 1994/03/16.
21. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285(18):2370-5. Epub 2001/05/10.
22. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation 2011;123(14):1501-8. Epub 2011/03/30.
23. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr., et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. Lancet 2009;373(9665):739-45. Epub 2009/03/03.
24. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA 2007;297(7):709-15. Epub 2007/02/22.
25. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. J Am Coll Card 2011;57(4):427-36. Epub 2011/01/22.
26. Umetani K, Kodama Y, Nakamura T, Mende A, Kitta Y, Kawabata K, et al. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. Circ J 2007;71(2):252-5. Epub 2007/01/26.
27. Annoura M, Ogawa M, Kumagai K, Zhang B, Saku K, Arakawa K. Cholesterol paradox in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Cardiology 1999;92(1):21-7. Epub 2000/01/21.
28. Diaz-Peromingo JA, Alban-Salgado A, Garcia-Suarez F, Sanchez-Leira J, Saborido-Frojan J, Iglesias-Gallego M. Lipoprotein(a) and lipid profile in patients with atrial fibrillation. Med Sci Monit 2006;12(3):CR122-5. Epub 2006/02/28.
29. Watanabe H, Tanabe N, Yagihara N, Watanabe T, Aizawa Y, Kodama M. Association between lipid profile and risk of atrial fibrillation. Circ J 2011;75(12):2767-74. Epub 2011/09/15.
30. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, Van Geel PP, Hillege HL, et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. Eur J Heart Fail 2012;14(9):1030-40. Epub 2012/06/27.
31. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: post-surgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. Circulation 1997;96(10):3542-8. Epub 1997/12/13.
32. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med 2004;350(7):655-63. Epub 2004/02/13.
33. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. Circulation 2003;107(20):2589-94. Epub 2003/05/14.
34. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA 2006;295(9):1033-41. Epub 2006/03/02.
35. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med 2002;113(5):359-64. Epub 2002/10/29.
36. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation 2003;107(23):2920-5. Epub 2003/05/29.
37. Kaski JC, Arrebola-Moreno AL. Inflammation and thrombosis in atrial fibrillation. Rev Esp Cardiol 2011;64(7):551-3. Epub 2011/05/28.
38. Maehama T, Okura H, Imai K, Yamada R, Obase K, Saito K, et al. Usefulness of CHADS2 score to predict C-reactive protein, left atrial blood stasis, and prognosis in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. Am J Med 2010;106(4):535-8. Epub 2010/08/10.
39. Makita S, Nakamura M, Satoh K, Tanaka F, Onoda T, Kawamura K, et al. Serum C-reactive protein levels can be used to predict future ischemic stroke and mortality in Japanese men from the general population. Atherosclerosis 2009;204(1):234-8. Epub 2008/09/16.
40. Lip GY, Patel JV, Hughes E, Hart RG. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. Stroke 2007;38(4):1229-37. Epub 2007/03/03.
41. Cianfrocca C, Loricchio ML, Pelliccia F, Pasceri V, Auriti A, Bianconi L, et al. C-reactive protein and left atrial appendage velocity are independent determinants of the risk of thrombogenesis in patients with atrial fibrillation. Int J Cardiol 2010;142(1):22-8. Epub 2009/01/31.
42. Nakamura Y, Nakamura K, Fukushima-Kusano K, Ohta K, Matsubara H, Hamuro T, et al. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis. Thromb Res 2003;111(3):137-42. Epub 2003/12/18.
43. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Drug-induced atrial fibrillation. Expert Opin Drug Saf 2012;11(4):615-34. Epub 2012/06/26.
44. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. Physiol Rev 2011;91(1):265-325. Epub 2011/01/21.
45. Blaauw Y, Schotten U, van Hunnik A, Neuberger HR, Allessie MA. Cardioversion of persistent atrial fibrillation by a combination of atrial specific and non-specific class III drugs in the goat. Cardiovasc Res 2007;75(1):89-98. Epub 2007/05/01.
46. de Haan S, Greiser M, Harks E, Blaauw Y, van Hunnik A, Verheule S, et al. AVE0118, blocker of the transient outward current (I(to)) and ultrarapid delayed rectifier current (I(Kur)), fully restores atrial contractility after cardioversion of atrial fibrillation in the goat. Circulation 2006;114(12):1234-42. Epub 2006/08/31.
47. Kleber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. Physiol Rev 2004;84(2):431-88. Epub 2004/03/27.
48. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. J Physiol 2003;551(Pt 3):801-13. Epub 2003/07/09.
49. Waldo AL, Wit AL. Mechanisms of cardiac arrhythmias. Lancet 1993;341(8854):1189-93. Epub 1993/05/08.

50. Cabo C, Wit AL. Cellular electrophysiologic mechanisms of cardiac arrhythmias. Cardiol Clin 1997;15(4):517-38. Epub 1997/12/24.
51. Ciaccio EJ. Premature excitation and onset of reentrant ventricular tachycardia. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;283(4):H1703-12. Epub 2002/09/18.
52. Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. Circ Res 1977;41(1):9-18. Epub 1977/07/01.
53. Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schalij MJ. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. Circ Res 1988;62(2):395-410. Epub 1988/02/01.
54. Kozluk E. Pathophysiological mechanism of cardiac arrhythmias as a key for optimal nonpharmacological treatment. J Physiol Pharmacol 2006;57 Suppl 11:69-77. Epub 2007/01/25.
55. Jalife J. Deja vu in the theories of atrial fibrillation dynamics. Cardiovasc Res 2011;89(4):766-75. Epub 2010/11/26.
56. Saffitz JE, Kanter HL, Green KG, Tolley TK, Beyer EC. Tissue-specific determinants of anisotropic conduction velocity in canine atrial and ventricular myocardium. Circ Res 1994;74(6):1065-70. Epub 1994/06/01.
57. Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. J Clin Invest 2011;121(8):2955-68. Epub 2011/08/02.
58. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2002;54(2):204-16. Epub 2002/06/14.
59. Atienza Fernandez F. [The atrial fibrillation substrate: pulmonary veins, posterior wall or both]. El sustrato de la fibrilacion auricular: las venas pulmonares, la pared posterior o ambas. Rev Esp Cardiol 2006;59(7):643-6. Epub 2006/08/30.
60. Nattel S, Li D, Yue L. Basic mechanisms of atrial fibrillation--very new insights into very old ideas. Annu Rev Physiol 2000;62:51-77. Epub 2000/06/09.
61. Moe GK. A conceptual model of atrial fibrillation. J Electrocardiol 1968;1(2):145-6. Epub 1968/01/01.
62. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Am Heart J 1959;58(1):59-70. Epub 1959/07/01.
63. Schmidt C, Kisselbach J, Schweizer PA, Katus HA, Thomas D. The pathology and treatment of cardiac arrhythmias: focus on atrial fibrillation. Vasc Health Risk Manag 2011;7:193-202. Epub 2011/04/15.
64. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 1998;339(10):659-66. Epub 1998/09/03.
65. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. Nature 2002;415(6868):219-26. Epub 2002/01/24.
66. Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF, et al. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14(8):803-9. Epub 2003/08/02.
67. Eckstein J, Schotten U. Rotors and breakthroughs as three-dimensional perpetuators of atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2012;94(1):8-9. Epub 2012/02/15.
68. Yamazaki M, Mironov S, Taravant C, Brec J, Vaquero LM, Bandaru K, et al. Heterogeneous atrial wall thickness and stretch promote scroll waves anchoring during atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2012;94(1):48-57. Epub 2012/01/10.
69. DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. Annu Rev Physiol 1993;55:455-72. Epub 1993/01/01.
70. Wit AL, Boyden PA. Triggered activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4(3 Suppl):S17-23. Epub 2007/03/06.
71. Wolk R, Cobbe SM, Hicks MN, Kane KA. Functional, structural, and dynamic basis of electrical heterogeneity in healthy and diseased cardiac muscle: implications for arrhythmogenesis and anti-arrhythmic drug therapy. Pharmacol Ther 1999;84(2):207-31. Epub 1999/12/22.
72. de Vos CB, Nieuwlaat R, Crijns HJ, Camm AJ, LeHeuzey JY, Kirchhof CJ, et al. Autonomic trigger patterns and anti-arrhythmic treatment of paroxysmal atrial fibrillation: data from the Euro Heart Survey. Eur *Heart* J 2008;29(5):632-9. Epub 2008/02/14.
73. Chou CC, Chen PS. New concepts in atrial fibrillation: neural mechanisms and calcium dynamics. Cardiol Clin. 2009;27(1):35-43, viii. Epub 2008/12/30.
74. Kourliouros A, Savelieva I, Kiotsekoglou A, Jahangiri M, Camm J. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. Am Heart J 2009;157(2):243-52. Epub 2009/02/03.
75. Medi C, Teh AW, Roberts-Thomson K, Morton JB, Kistler PM, Kalman JM. Right atrial remodeling is more advanced in patients with atrial flutter than with atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2012;23(10):1067-72. Epub 2012/05/23.
76. Qi XY, Yeh YH, Xiao L, Burstein B, Maguy A, Chartier D, et al. Cellular signaling underlying atrial tachycardia remodeling of L-type calcium current. Circ Res 2008;103(8):845-54. Epub 2008/08/30.
77. Lu Y, Zhang Y, Wang N, Pan Z, Gao X, Zhang F, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation. Circulation 2010;122(23):2378-87. Epub 2010/11/26.
78. Sun H, Chartier D, Leblanc N, Nattel S. Intracellular calcium changes and tachycardia-induced contractile dysfunction in canine atrial myocytes. Cardiovasc Res 2001;49(4):751-61. Epub 2001/03/07.
79. Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. Circulation 1997;96(11):4027-35. Epub 1997/12/24.
80. Pumir A, Arutunyan A, Krinsky V, Sarvazyan N. Genesis of ectopic waves: role of coupling, automaticity, and heterogeneity. Biophys J 2005;89(4):2332-49. Epub 2005/08/02.
81. Neef S, Dybkova N, Sossalla S, Ort KR, Fluschnik N, Neumann K, et al. CaMKII-dependent diastolic SR Ca2+ leak and elevated diastolic Ca2+ levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. Circ Res 2010;106(6):1134-44. Epub 2010/01/09.
82. Van Wagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, Trimmer JS, Nerbonne JM. Outward K+ current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. Circ Res 1997;80(6):772-81. Epub 1997/06/01.
83. Girmatsion Z, Biliczki P, Bonauer A, Wimmer-Greinecker G, Scherer M, Moritz A, et al. Changes in microRNA-1 expression and IK1 up-regulation in human atrial fibrillation. Heart Rhythm 2009;6(12):1802-9. Epub 2009/12/05.
84. Jalife J, Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. Trends in cardiovascular medicine. 2014. Epub 2015/02/11.
85. Makary S, Voigt N, Maguy A, Wakili R, Nishida K, Harada M, et al. Differential protein kinase C isoform regulation and increased constitutive activity of acetylcholine-regulated potassium channels in atrial remodeling. Circ Res 2011;109(9):1031-43. Epub 2011/09/10.
86. Balana B, Dobrev D, Wettwer E, Christ T, Knaut M, Ravens U. Decreased ATP-sensitive K(+) current density during chronic human atrial fibrillation. J Mol Cell Cardiol 2003;35(12):1399-405. Epub 2003/12/05.
87. Pang H, Ronderos R, Perez-Riera AR, Femenia F, Baranchuk A. Reverse atrial electrical remodeling: a systematic review. Cardiol J 2011;18(6):625-31. Epub 2011/11/25.
88. Raitt MH, Kusumoto W, Giraud G, McAnulty JH. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15(5):507-12. Epub 2004/05/20.
89. van der Velden HM, Jongsma HJ. Cardiac gap junctions and connexins: their role in atrial fibrillation and potential as therapeutic targets. Cardiovasc Res 2002;54(2):270-9. Epub 2002/06/14.
90. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Cardiovasc Res 2002;54(2):230-46. Epub 2002/06/14.

91. Chang D, Zhang S, Yang D, Gao L, Lin Y, Chu Z, et al. Effect of epicardial fat pad ablation on acute atrial electrical remodeling and inducibility of atrial fibrillation. Circ J 2010;74(5):885-94. Epub 2010/04/10.
92. Ng J, Villuendas R, Cokic I, Schliamser JE, Gordon D, Koduri H, et al. Autonomic remodeling in the left atrium and pulmonary veins in heart failure: creation of a dynamic substrate for atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011;4(3):388-96. Epub 2011/03/23.
93. Tan AY, Zimetbaum P. Atrial fibrillation and atrial fibrosis. *J* Cardiovasc Pharmacol 2011;57(6):625-9. Epub 2011/06/03.
94. Kostin S, Klein G, Szalay Z, Hein S, Bauer EP, Schaper J. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. Cardiovasc Res 2002;54(2):361-79. Epub 2002/06/14.
95. Maruyama T. Remodeling induced by atrial fibrillation-how far does it extend? Circ J 2012;76(4):812-3. Epub 2012/02/22.
96. Corradi D, Callegari S, Maestri R, Benussi S, Alfieri O. Structural remodeling in atrial fibrillation. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008;5(12):782-96. Epub 2008/10/15.
97. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. J Am Coll Card 2000;35(6):1669-77. Epub 2000/05/12.
98. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. Endocr Rev 2001;22(2):153-83. Epub 2001/04/11.
99. Tsai CT, Lai LP, Kuo KT, Hwang JJ, Hsieh CS, Hsu KL, et al. Angiotensin II activates signal transducer and activators of transcription 3 via Rac1 in atrial myocytes and fibroblasts: implication for the therapeutic effect of statin in atrial structural remodeling. Circulation 2008;117(3):344-55. Epub 2008/01/04.
100. Parker TG, Packer SE, Schneider MD. Peptide growth factors can provoke "fetal" contractile protein gene expression in rat cardiac myocytes. J Clin Invest 1990;85(2):507-14. Epub 1990/02/01.
101. Chen Y, Wakili R, Xiao J, Wu CT, Luo X, Clauss S, et al. Detailed characterization of microRNA changes in a canine heart failure model: Relationship to arrhythmogenic structural remodeling. J Mol Cell Cardiol 2014;77:113-24. Epub 2014/10/16.
102. Gao G, Dudley SC, Jr. Redox regulation, NF-kappaB, and atrial fibrillation. Antioxid Redox Signal 2009;11(9):2265-77. Epub 2009/03/25.
103. Bukowska A, Schild L, Keilhoff G, Hirte D, Neumann M, Gardemann A, et al. Mitochondrial dysfunction and redox signaling in atrial tachyarrhythmia. Exp Biol Med (Maywood, NJ). 2008;233(5):558-74. Epub 2008/04/01.
104. Rook MB, van Ginneken AC, de Jonge B, el Aoumari A, Gros D, Jongsma HJ. Differences in gap junction channels between cardiac myocytes, fibroblasts, and heterologous pairs. Am J Physiol 1992;263(5 Pt 1):C959-77. Epub 1992/11/01.
105. Zlochiver S, Munoz V, Vikstrom KL, Taffet SM, Berenfeld O, Jalife J. Electrotonic myofibroblast-to-myocyte coupling increases propensity to reentrant arrhythmias in two-dimensional cardiac monolayers. Biophys J 2008;95(9):4469-80. Epub 2008/07/29.
106. Kohl P, Camelliti P, Burton FL, Smith GL. Electrical coupling of fibroblasts and myocytes: relevance for cardiac propagation. J Electrocardiol 2005;38(4 Suppl):45-50. Epub 2005/10/18.
107. Miragoli M, Gaudesius G, Rohr S. Electrotonic modulation of cardiac impulse conduction by myofibroblasts. Circ Res 2006;98(6):801-10. Epub 2006/02/18.
108. Kohl P, Camelliti P. Cardiac myocyte-nonmyocyte electrotonic coupling: implications for ventricular arrhythmogenesis. Heart Rhythm 2007;4(2):233-5. Epub 2007/02/06.
109. Park JH, Pak HN, Lee S, Park HK, Seo JW, Chang BC. The clinical significance of the atrial subendocardial smooth muscle layer and cardiac myofibroblasts in human atrial tissue with valvular atrial fibrillation. Cardiovasc Pathol 2013;22(1):58-64. Epub 2012/06/05.
110. Kizana E, Ginn SL, Allen DG, Ross DL, Alexander IE. Fibroblasts can be genetically modified to produce excitable cells capable of electrical coupling. Circulation 2005;111(4):394-8. Epub 2005/02/03.
111. White TW, Paul DL. Genetic diseases and gene knockouts reveal diverse connexin functions. Annu Rev Physiol 1999;61:283-310. Epub 1999/04/01.
112. Zhang W, Ma X, Zhong M, Zheng Z, Li L, Wang Z, et al. Role of the calpain system in pulmonary vein connexin remodeling in dogs with atrial fibrillation. Cardiology 2009;112(1):22-30. Epub 2008/06/26.
113. Rucker-Martin C, Milliez P, Tan S, Decrouy X, Recouvreur M, Vranckx R, et al. Chronic hemodynamic overload of the atria is an important factor for gap junction remodeling in human and rat hearts. Cardiovas Res 2006;72(1):69-79. Epub 2006/07/15.
114. Zhou SH, He XZ, Liu QM, Du WH, Li XP, Zhou T, et al. Study on the spatial distribution pattern of Cx40 gap junctions in the atria of patients with coronary heart disease. Cardiol J 2008;15(1):50-6. Epub 2008/07/25.
115. Takeuchi S, Akita T, Takagishi Y, Watanabe E, Sasano C, Honjo H, et al. Disorganization of gap junction distribution in dilated atria of patients with chronic atrial fibrillation. Circ J 2006;70(5):575-82. Epub 2006/04/26.
116. Kanagaratnam P, Cherian A, Stanbridge RD, Glenville B, Severs NJ, Peters NS. Relationship between connexins and atrial activation during human atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 2004;15(2):206-16. Epub 2004/03/19.
117. Ryu K, Li L, Khrestian CM, Matsumoto N, Sahadevan J, Ruehr ML, et al. Effects of sterile pericarditis on connexins 40 and 43 in the atria: correlation with abnormal conduction and atrial arrhythmias. Am *J* Physiol Heart Circ Physiol 2007;293(2):H1231-41. Epub 2007/04/17.
118. Gollob MH, Jones DL, Krahn AD, Danis L, Gong XQ, Shao Q, et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. N Engl J Med 2006;354(25):2677-88. Epub 2006/06/23.
119. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebelt B, Schaefer T, Stuhlmann D, Mehlhorn U, et al. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. J Am Coll Cardiol 2001;38(3):883-91. Epub 2001/08/31.
120. Zhang H, Garratt CJ, Kharche S, Holden AV. Remodelling of cellular excitation (reaction) and intercellular coupling (diffusion) by chronic atrial fibrillation represented by a reaction-diffusion system. J Phys D 2009;238(11–12):976-83.
121. Schotten U, de Haan S, Neuberger HR, Eijsbouts S, Blaauw Y, Tieleman R, et al. Loss of atrial contractility is primary cause of atrial dilatation during first days of atrial fibrillation. Am *Heart J* 2004;287(5):H2324-31. Epub 2004/07/17.
122. Khan IA. Atrial stunning: basics and clinical considerations. Int J Cardiol 2003;92(2-3):113-28. Epub 2003/12/09.
123. Donal E, Ollivier R, Veillard D, Hamonic S, Pavin D, Daubert JC, et al. Left atrial function assessed by trans-thoracic echocardiography in patients treated by ablation for a lone paroxysmal atrial fibrillation. Eur J Echocardiogr 2010;11(10):845-52. Epub 2010/09/23.
124. Yeh YH, Wakili R, Qi XY, Chartier D, Boknik P, Kaab S, et al. Calcium-handling abnormalities underlying atrial arrhythmogenesis and contractile dysfunction in dogs with congestive heart failure. Circ Arrhythm Electrophysiol 2008;1(2):93-102. Epub 2008/06/01.
125. Daoud EG, Marcovitz P, Knight BP, Goyal R, Man KC, Strickberger SA, et al. Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans. Circulation 1999;99(23):3024-7. Epub 1999/06/15.
126. Wakili R, Yeh YH, Yan Qi X, Greiser M, Chartier D, Nishida K, et al. Multiple potential molecular contributors to atrial hypocontractility caused by atrial tachycardia remodeling in dogs. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010;3(5):530-41. Epub 2010/07/28.
127. de Haan S, Greiser M, Harks E, Blaauw Y, van Hunnik A, Verheule S, et al. AVE0118, Blocker of the Transient Outward Current (Ito) and Ultrarapid Delayed Rectifier Current (IKur), Fully Restores Atrial Contractility After Cardioversion of Atrial

Fibrillation in the Goat. Circulation 2006;114(12):1234-42.
128. Dagres N, Karatasakis G, Panou F, Athanassopoulos G, Maounis T, Tsougos E, et al. Pre-treatment with Irbesartan attenuates left atrial stunning after electrical cardioversion of atrial fibrillation. Eur Heart J 2006;27(17):2062-8. Epub 2006/08/08.
129. Wolff L. Familial Auricular Fibrillation. New Eng J Med 1943;229(10):396-8.
130. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA 2010;304(20):2263-9. Epub 2010/11/16.
131. Christophersen IE, Ravn LS, Budtz-Joergensen E, Skytthe A, Haunsoe S, Svendsen JH, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation: a study in Danish twins. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009;2(4):378-83. Epub 2009/10/08.
132. Lubitz SA, Ozcan C, Magnani JW, Kaab S, Benjamin EJ, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: implications for future research directions and personalized medicine. Circ Arrhythm Electrophysiol 2010;3(3):291-9. Epub 2010/06/17.
133. Mahida S, Lubitz SA, Rienstra M, Milan DJ, Ellinor PT. Monogenic atrial fibrillation as pathophysiological paradigms. Cardiovasc Res 2011;89(4):692-700. Epub 2010/12/03.
134. Johnson JN, Tester DJ, Perry J, Salisbury BA, Reed CR, Ackerman MJ. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. Heart Rhythm 2008;5(5):704-9. Epub 2008/05/03.
135. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, et al. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. J Am Coll Card 2002;40(8):1437-44. Epub 2002/10/24.
136. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. Science (New York, NY) 2003;299(5604):251-4. Epub 2003/01/11.
137. Ehrlich JR, Zicha S, Coutu P, Hebert TE, Nattel S. Atrial fibrillation-associated minK38G/S polymorphism modulates delayed rectifier current and membrane localization. Cardiovasc Res 2005;67(3):520-8. Epub 2005/07/26.
138. Yang Y, Xia M, Jin Q, Bendahhou S, Shi J, Chen Y, et al. Identification of a KCNE2 gain-of-function mutation in patients with familial atrial fibrillation. Am J Hum Genet 2004;75(5):899-905. Epub 2004/09/16.
139. Olson TM, Alekseev AE, Liu XK, Park S, Zingman LV, Bienengraeber M, et al. Kv1.5 channelopathy due to KCNA5 loss-of-function mutation causes human atrial fibrillation. Hum Mol Genet 2006;15(14):2185-91. Epub 2006/06/15.
140. Darbar D, Parvez B, Abraham R. Repolarization recipes for atrial fibrillation: beyond single channel variants. JACC 2012;59(11):1026-8. Epub 2012/03/10.
141. Hong K, Bjerregaard P, Gussak I, Brugada R. Short QT syndrome and atrial fibrillation caused by mutation in KCNH2. *J* Cardiovasc Electrophysiol 2005;16(4):394-6. Epub 2005/04/15.
142. Mann SA, Otway R, Guo G, Soka M, Karlsdotter L, Trivedi G, et al. Epistatic effects of potassium channel variation on cardiac repolarization and atrial fibrillation risk. J Am Coll Card 2012;59(11):1017-25. Epub 2012/03/10.
143. Darbar D, Kannankeril PJ, Donahue BS, Kucera G, Stubblefield T, Haines JL, et al. Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. Circulation 2008;117(15):1927-35. Epub 2008/04/02.
144. Olesen MS, Holst AG, Svendsen JH, Haunso S, Tfelt-Hansen J. SCN1Bb R214Q found in 3 patients: 1 with Brugada syndrome and 2 with lone atrial fibrillation. Heart Rhythm 2012;9(5):770-3. Epub 2011/12/14.
145. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. Circulation 2007;115(4):442-9. Epub 2007/01/17.
146. Caglayan AO. Different aspects of atrial fibrillation genetics. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2010;11(6):779-83. Epub 2010/08/11.
147. Yang YQ, Li L, Wang J, Zhang XL, Li RG, Xu YJ, et al. GATA6 loss-of-function mutation in atrial fibrillation. Eur *J* Med Genet 2012;55(10):520-6. Epub 2012/07/04.
148. Jiang JQ, Shen FF, Fang WY, Liu X, Yang YQ. Novel GATA4 mutations in lone atrial fibrillation. Int J Mol Med 2011;28(6):1025-32. Epub 2011/08/30.
149. Wang J, Sun YM, Yang YQ. Mutation spectrum of the GATA4 gene in patients with idiopathic atrial fibrillation. Mol Biol Rep 2012;39(8):8127-35. Epub 2012/05/04.
150. Sinner MF, Lubitz SA, Pfeufer A, Makino S, Beckmann BM, Lunetta KL, et al. Lack of replication in polymorphisms reported to be associated with atrial fibrillation. Heart Rhythm 2011;8(3):403-9. Epub 2010/11/09.
151. Sinner MF, Ellinor PT, Meitinger T, Benjamin EJ, Kaab S. Genome-wide association studies of atrial fibrillation: past, present, and future. Cardiovasc Res 2011;89(4):701-9. Epub 2011/01/20.
152. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadottir A, Gretarsdottir S, Holm H, Sigurdsson A, et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. Nature 2007;448(7151):353-7. Epub 2007/07/03.
153. Lee KT, Yeh HY, Tung CP, Chu CS, Cheng KH, Tsai WC, et al. Association of RS2200733 but not RS10033464 on 4q25 with atrial fibrillation based on the recessive model in a Taiwanese population. Cardiology 2010;116(3):151-6. Epub 2010/07/08.
154. Shi L, Li C, Wang C, Xia Y, Wu G, Wang F, et al. Assessment of association of rs2200733 on chromosome 4q25 with atrial fibrillation and ischemic stroke in a Chinese Han population. Hum Gen 2009;126(6):843-9. Epub 2009/08/27.
155. Lubitz SA, Sinner MF, Lunetta KL, Makino S, Pfeufer A, Rahman R, et al. Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25. Circulation 2010;122(10):976-84. Epub 2010/08/25.
156. Husser D, Adams V, Piorkowski C, Hindricks G, Bollmann A. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. J Am Coll Card 2010;55(8):747-53. Epub 2010/02/23.
157. Lemmens R, Buysschaert I, Geelen V, Fernandez-Cadenas I, Montaner J, Schmidt H, et al. The association of the 4q25 susceptibility variant for atrial fibrillation with stroke is limited to stroke of cardioembolic etiology. Stroke 2010;41(9):1850-7. Epub 2010/07/31.
158. Mommersteeg MT, Brown NA, Prall OW, de Gier-de Vries C, Harvey RP, Moorman AF, et al. Pitx2c and Nkx2-5 are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium. Circ Res 2007;101(9):902-9. Epub 2007/09/08.
159. Kirchhof P, Kahr PC, Kaese S, Piccini I, Vokshi I, Scheld HH, et al. PITX2c is expressed in the adult left atrium, and reducing Pitx2c expression promotes atrial fibrillation inducibility and complex changes in gene expression. Circ Cardiovasc Genet 2011;4(2):123-33. Epub 2011/02/02.
160. Chinchilla A, Daimi H, Lozano-Velasco E, Dominguez JN, Caballero R, Delpon E, et al. PITX2 insufficiency leads to atrial electrical and structural remodeling linked to arrhythmogenesis. Circ Cardiovasc Genet 2011;4(3):269-79. Epub 2011/04/23.
161. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, et al. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. Nat Genet 2009;41(8):876-8. Epub 2009/07/15.
162. Li C, Wang F, Yang Y, Fu F, Xu C, Shi L, et al. Significant association of SNP rs2106261 in the ZFHX3 gene with atrial fibrillation in a Chinese Han GeneID population. Hum Gen 2011;129(3):239-46. Epub 2010/11/26.
163. Kim TS, Kawaguchi M, Suzuki M, Jung CG, Asai K, Shibamoto Y, et al. The ZFHX3 (ATBF1) transcription factor induces PDGFRB, which activates ATM in the cytoplasm to protect cerebellar neurons from oxidative stress. Dis Model &Mech 2010;3(11-12):752-62. Epub 2010/09/30.

164. Ellinor PT, Lunetta KL, Glazer NL, Pfeufer A, Alonso A, Chung MK, et al. Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. Nat Genet 2010;42(3):240-4. Epub 2010/02/23.
165. Ozgen N, Dun W, Sosunov EA, Anyukhovsky EP, Hirose M, Duffy HS, et al. Early electrical remodeling in rabbit pulmonary vein results from trafficking of intracellular SK2 channels to membrane sites. Cardiovasc Res 2007;75(4):758-69. Epub 2007/06/26.
166. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, Di Castelnuovo A, Nasso G, Burzotta F, et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? Circulation 2003;108 Suppl 1:II195-9. Epub 2003/09/13.
167. Bittar MN, Carey JA, Barnard J, Fildes JE, Pravica V, Yonan N, et al. Interleukin 6 G-174C polymorphism influences outcome following coronary revascularization surgery. Heart Surg Forum 2005;8(3):E140-5; discussion E5. Epub 2005/09/27.
168. Fatini C, Sticchi E, Genuardi M, Sofi F, Gensini F, Gori AM, et al. Analysis of minK and eNOS genes as candidate loci for predisposition to non-valvular atrial fibrillation. Eur Heart J 2006;27(14):1712-8. Epub 2006/06/09.
169. Chen H, Chu H, Shi Y, Bhuyan SS, Li J, Liu SR, et al. Association between endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and atrial fibrillation: a meta-analysis. J Cardiovasc Transl Res 2012;5(4):528-34. Epub 2012/06/23.
170. Henningsen KM, Olesen MS, Ravn LS, Dixen U, Haunsoe S, Bruunsgaard H, et al. Inflammatory single nucleotide polymorphisms and the risk of atrial fibrillation: a case control study. Inflamm Res 2011;60(3):209-11. Epub 2010/12/07.
171. Smith JG, Almgren P, Engstrom G, Hedblad B, Platonov PG, Newton-Cheh C, et al. Genetic polymorphisms for estimating risk of atrial fibrillation: a literature-based meta-analysis. J Int Med 2012;272(6):573-82. Epub 2012/06/14.
172. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. J Am Coll Card 1999;33(5):1424-6. Epub 1999/04/08.
173. Hatzinikolaou-Kotsakou E, Kartasis Z, Tziakas D, Hotidis A, Stakos D, Tsatalas K, et al. Atrial fibrillation and hypercoagulability: dependent on clinical factors or/and on genetic alterations? *J* Thromb *Thrombolysis* 2003;16(3):155-61. Epub 2004/04/17.
174. Bozdemir V, Kirimli O, Akdeniz B, Ulgenalp A, Aslan A, Kala V, et al. The association of beta-fibrinogen 455 G/A gene polymorphism with left atrial thrombus and severe spontaneous echo contrast in atrial fibrillation. Anadolu Kardiyol Derg 2010;10(3):209-15. Epub 2010/06/12.
175. Marin F, Corral J, Roldan V, Gonzalez-Conejero R, del Rey ML, Sogorb F, et al. Factor XIII Val34Leu polymorphism modulates the prothrombotic and inflammatory state associated with atrial fibrillation. J Mol Cell Cardiol 2004;37(3):699-704. Epub 2004/09/08.
176. Roldan V, Marin F, Gonzalez-Conejero R, Garcia-Honrubia A, Marti S, Alfaro A, et al. Factor VII -323 decanucleotide D/I polymorphism in atrial fibrillation: implications for the prothrombotic state and stroke risk. AnnMed 2008;40(7):553-9. Epub 2008/07/09.
177. Latronico MV, Catalucci D, Condorelli G. Emerging role of microRNAs in cardiovascular biology. Circ Res 2007;101(12):1225-36. Epub 2007/12/08.
178. Wang Z, Lu Y, Yang B. MicroRNAs and atrial fibrillation: new fundamentals. Cardiovasc Res 2011;89(4):710-21. Epub 2010/11/06.
179. Maegdefessel L. The emerging role of microRNAs in cardiovascular disease. J Int Med 2014;276(6):633-44. Epub 2014/08/28.
180. Suenari K, Cheng CC, Chen YC, Lin YK, Nakano Y, Kihara Y, et al. Effects of ivabradine on the pulmonary vein electrical activity and modulation of pacemaker currents and calcium homeostasis. J Cardiovasc Electrophysiol 2012;23(2):200-6. Epub 2011/09/15.
181. Zhang Y, Dong D, Yang B. Atrial remodeling in atrial fibrillation and association between microRNA network and atrial fibrillation. Sci China Life Sci 2011;54(12):1097-102. Epub 2012/01/10.
182. Shan H, Zhang Y, Lu Y, Pan Z, Cai B, Wang N, et al. Downregulation of miR-133 and miR-590 contributes to nicotine-induced atrial remodelling in canines. Cardiovasc Res 2009;83(3):465-72. Epub 2009/04/29.
183. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, De Simone A, Zoppo F, Donnici G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). Eur Heart J 2006;27(2):216-21. Epub 2005/10/11.
184. Turco P, De Simone A, La Rocca V, Iuliano A, Capuano V, Astarita C, et al. Antiarrhythmic drug therapy after radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2007;30 Suppl 1:S112-5. Epub 2007/02/17.
185. Kawamura M, Munetsugu Y, Kawasaki S, Onishi K, Onuma Y, Kikuchi M, et al. Type III procollagen-N-peptide as a predictor of persistent atrial fibrillation recurrence after cardioversion. Europace 2012;14(12):1719-25. Epub 2012/05/25.
186. Providencia R, Paiva L, Barra S. Risk stratification of patients with atrial fibrillation: Biomarkers and other future perspectives. *World J* Cardiol 2012;4(6):195-200. Epub 2012/07/05.
187. Kawamura M, Ito H, Onuki T, Miyoshi F, Watanabe N, Asano T, et al. Candesartan decreases type III procollagen-N-peptide levels and inflammatory marker levels and maintains sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. J Cardiovasc Pharmacol 2010;55(5):511-7. Epub 2010/02/19.
188. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. Circulation 2012;125(13):1605-16. Epub 2012/03/01.
189. Ari H, Binici S, Ari S, Akkaya M, Koca V, Bozat T, et al. The predictive value of plasma brain natriuretic peptide for the recurrence of atrial fibrillation six months after external cardioversion. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi 2008;36(7):456-60. Epub 2009/01/22.
190. Mollmann H, Weber M, Elsasser A, Nef H, Dill T, Rixe J, et al. NT-ProBNP predicts rhythm stability after cardioversion of lone atrial fibrillation. Circ J 2008;72(6):921-5. Epub 2008/05/27.
191. Wozakowska-Kaplon B, Bartkowiak R, Grabowska U, Janiszewska G. B-type natriuretic peptide level after sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation - clinical significance. Kardiol Pol 2010;68(7):781-6. Epub 2010/07/22.
192. Leong DP, Delgado V, Bax JJ. Imaging for atrial fibrillation. Curr Probl Cardiol 2012;37(1):7-33. Epub 2011/11/29.
193. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. Cardiovasc Ultrasound 2012;10:4. Epub 2012/02/03.
194. Christiansen JP, Karamitsos TD, Myerson SG. Assessment of valvular heart disease by cardiovascular magnetic resonance imaging: a review. Heart Lung Circ 2011;20(2):73-82. Epub 2010/10/20.
195. Nucifora G, Schuijf JD, Tops LF, van Werkhoven JM, Kajander S, Jukema JW, et al. Prevalence of coronary artery disease assessed by multislice computed tomography coronary angiography in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. Int J Cardiovasc Imaging 2009;2(2):100-6. Epub 2009/10/08.
196. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Seward JB, et al. Coronary ischemic events after first atrial fibrillation: risk and survival. Am J Med 2007;120(4):357-63. Epub 2007/04/03.
197. Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging. J Am Coll Card 2010;3(4):409-20. Epub 2010/04/17.
198. Her AY, Choi EY, Shim CY, Song BW, Lee S, Ha JW, et al. Prediction of left atrial fibrosis with speckle tracking echocardiography in mitral valve disease: a comparative study with histopathology. *Korean* Circ J 2012;42(5):311-8. Epub 2012/06/16.
199. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski

EG, Vijayakumar S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. Int J Cardiovasc Imaging 2010;3(3):231-9. Epub 2010/02/06.
200. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. J Am Coll Card 1994;23(4):961-9. Epub 1994/03/15.
201. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2009;374(9689):534-42. Epub 2009/08/18.
202. Wang Y, Di Biase L, Horton RP, Nguyen T, Morhanty P, Natale A. Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010;21(9):973-82. Epub 2010/06/17.
203. Thorning C, Hamady M, Liaw JV, Juli C, Lim PB, Dhawan R, et al. CT evaluation of pulmonary venous anatomy variation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. Clinical imaging 2011;35(1):1-9. Epub 2011/01/18.
204. Kistler PM, Rajappan K, Jahngir M, Earley MJ, Harris S, Abrams D, et al. The impact of CT image integration into an electroanatomic mapping system on clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. J J Cardiovasc Electrophysiol. 2006;17(10):1093-101. Epub 2006/09/23.
205. den Uijl DW, Tops LF, Tolosana JM, Schuijf JD, Trines SA, Zeppenfeld K, et al. Real-time integration of intracardiac echocardiography and multislice computed tomography to guide radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. Heart Rhythm 2008;5(10):1403-10. Epub 2008/09/12.
206. Nazarian S, Kolandaivelu A, Zviman MM, Meininger GR, Kato R, Susil RC, et al. Feasibility of real-time magnetic resonance imaging for catheter guidance in electrophysiology studies. Circulation 2008;118(3):223-9. Epub 2008/06/25.
207. Yamamoto S, Suwa M, Ito T, Murakami S, Umeda T, Tokaji Y, et al. Comparison of frequency of thromboembolic events and echocardiographic findings in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation and coarse versus fine electrocardiographic fibrillatory waves. Am J Cardiol 2005;96(3):408-11.
208. Kumagai K. Catheter ablation of atrial fibrillation. -State of the Art. Circ J 2011;75(10):2305-11. Epub 2011/09/15.
209. Nademanee K. Mapping of complex fractionated atrial electrograms as target sites for AF ablation. Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference. 2011;2011:5539-42. Epub 2012/01/19.
210. Kim YH. Catheter ablation of longstanding persistent atrial fibrillation. Are we on the right path? Circ J 2012;76(6):1299-306. Epub 2012/06/29.
211. Ciaccio EJ, Biviano AB, Whang W, Gambhir A, Garan H. Spectral profiles of complex fractionated atrial electrograms are different in longstanding and acute onset atrial fibrillation atrial electrogram spectra. J Cardiovasc Electrophysiol 2012;23(9):971-9. Epub 2012/05/15.
212. Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Manolescu A, Styrkarsdottir U, Helgadottir A, Gschwendtner A, et al. Risk variants for atrial fibrillation on chromosome 4q25 associate with ischemic stroke. Ann Neurol 2008;64(4):402-9. Epub 2008/11/11.
213. Dangayach NS, Kane K, Moonis M. Paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke. Ther Clin Risk Manag 2011;7:33-7.
214. Wnuk M, Pera J, Jagiella J, Szczygiel E, Ferens A, Spisak K, et al. The rs2200733 variant on chromosome 4q25 is a risk factor for cardioembolic stroke related to atrial fibrillation in Polish patients. Neurol Neurochir Pol 2011;45(2):148-52. Epub 2011/05/17.
215. Body SC, Collard CD, Shernan SK, Fox AA, Liu KY, Ritchie MD, et al. Variation in the 4q25 chromosomal locus predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. Circ Cardiovasc Genet 2009;2(5):499-506. Epub 2009/12/25.
216. Virani SS, Brautbar A, Lee VV, Elayda M, Sami S, Nambi V, et al. Usefulness of single nucleotide polymorphism in chromosome 4q25 to predict in-hospital and long-term development of atrial fibrillation and survival in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 2011;107(10):1504-9. Epub 2011/03/19.
217. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. Circulation 2002;106(1):75-80. Epub 2002/07/03.
218. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, Donnici G, De Simone A, Zoppo F, et al. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Card 2005;45(6):873-6. Epub 2005/03/16.
219. Parvez B, Vaglio J, Rowan S, Muhammad R, Kucera G, Stubblefield T, et al. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation. J Am Coll Card 2012;60(6):539-45. Epub 2012/06/26.
220. Parvez B, Chopra N, Rowan S, Vaglio JC, Muhammad R, Roden DM, et al. A common beta1-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation. J Am Coll Card 2012;59(1):49-56. Epub 2011/12/24.
221. Zintzaras E, Raman G, Kitsios G, Lau J. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphic variant as a marker of coronary artery disease: a meta-analysis. Arch Intern Med 2008;168(10):1077-89. Epub 2008/05/28.
222. Liu T, Korantzopoulos P, Xu G, Shehata M, Li D, Wang X, et al. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis. Europace 2011;13(3):346-54. Epub 2010/11/16.
223. Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360(16):1606-17. Epub 2009/04/17.
224. Teichert M, Eijgelsheim M, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, van Schaik RH, Hofman A, et al. A genome-wide association study of acenocoumarol maintenance dosage. Hum Mol Genet 2009;18(19):3758-68. Epub 2009/07/07.
225. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N Engl J Med 2005;352(22):2285-93. Epub 2005/06/03.
226. Wang D, Chen H, Momary KM, Cavallari LH, Johnson JA, Sadee W. Regulatory polymorphism in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) affects gene expression and warfarin dose requirement. Blood 2008;112(4):1013-21. Epub 2008/06/05.
227. Gonzalez-Conejero R, Corral J, Roldan V, Ferrer F, Sanchez-Serrano I, Sanchez-Blanco JJ, et al. The genetic interaction between VKORC1 c1173t and calumenin a29809g modulates the anticoagulant response of acenocoumarol. J Thromb Haemost 2007;5(8):1701-6. Epub 2007/06/29.
228. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, Barnes C, Eriksson N, Soranzo N, et al. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. PLoS Genet 2009;5(3):e1000433. Epub 2009/03/21.
229. You JH, Tsui KK, Wong RS, Cheng G. Cost-effectiveness of dabigatran versus genotype-guided management of warfarin therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. PloS one 2012;7(6):e39640. Epub 2012/06/30.
230. Sorich MJ, McKinnon RA. Personalized medicine: potential, barriers and contemporary issues. Curr Drug Metab 2012;13(7):1000-6. Epub 2012/05/18.